

**DIE HÄUFIGKEIT VON LIPOPROTEINMUSTERN,
KOHLENHYDRAT-STOFFWECHSELSTÖRUNGEN
UND HYPERURICÄMIE BEI PATIENTEN MIT
HYPERLIPIDÄMIE IN ABHÄNGIGKEIT
VOM KÖRPERGEWICHT**

Brigitte Frenzel

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0064

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor (Vorstand): Prof.Dr.med. N.Zöllner

DIE HÄUFIGKEIT VON LIPOPROTEINMUSTERN, KOHLENHYDRAT-
STOFFWECHSELSTÖRUNGEN UND HYPERURICÄMIE BEI PATIENTEN
MIT HYPERLIPIDÄMIE IN ABHÄNGIGKEIT VOM KÖRPERGEWICHT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Brigitte Frenzel

aus

München

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Priv.-Dozent Dr.med. G.Wolfram
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med. N.Zöllner
Dekan:	Prof.Dr.med. W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	14.10.1975

Meiner Familie,
insbesondere meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
<u>EINLEITUNG</u>	1
1. Risikofaktor Hyperlipidämie	1
2. Hyperlipidämie - Hyperlipoproteinämie	2
<u>AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT</u>	3
1. Einteilung der Hyperlipidämien unter Berücksichtigung des Lipoproteinmusters	3
2. Primäre und sekundäre Hyperlipidämien	4
3. Beziehungen zwischen Hyperlipidämie, Gicht und Diabetes	5
4. Hyperlipidämie und arteriosklerotische Gefäßkrankheiten	5
<u>LITERATURÜBERSICHT</u>	7
<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	13
1. Patientenauswahl	13
2. Untersuchungen und Definitionen	13
<u>ERGEBNISSE</u>	16
1. Abweichungen vom Normalgewicht beim untersuchten Patientenkollektiv	16
2. Einordnung der Patienten in Abhängigkeit vom Grad der Adipositas	17
3. Häufigkeit und Verteilung der Hyperlipidämien nach dem Lipoproteinmuster	21
a) Beurteilung des gesamten Patientengutes	21
b) Verteilung der Patienten auf die Gruppen A und B und damit verbundene Änderung der Häufigkeit einzelner Lipoproteinmuster	23
4. Geschlechtsverteilung	26
5. Altersverteilung	27
6. Häufigkeit anderer Stoffwechselstörungen bei Patienten mit Hyperlipidämien	33

	<u>Seite</u>
a) Diabetes und Gicht beim gesamten Krankengut	33
b) Unterschiede in der Häufigkeit von Diabetes und Hyperuricämie zwischen den Gruppen A und B	39
7. Häufigkeit von Arcus lipoides, Xanthelasma und Xanthomen	43
a) Gesamtkollektiv	43
b) Verteilung der Xanthome auf die einzelnen Lipoproteinmuster	44
c) Besonderheiten der Xanthomverteilung in den Gruppen A und B	44
8. Nachweis familiärer Belastung	46
9. Häufigkeit und Art arteriosklerotischer Manifestationen	47
a) Untersuchung des Gesamtkollektivs sowie der einzelnen Typen	47
b) Unterschied in der Ausprägung der Arteriosklerose in den Gruppen A und B	48
<u>DISKUSSION</u>	50
1. Primäre und sekundäre Hyperlipidämien und die Schwierigkeiten ihrer Klassifizierung	50
2. Typenverteilung im Vergleich zu anderen Autoren ...	53
a) primäre Hyperlipidämien	53
b) sekundäre Hyperlipidämien	53
3. Typenhäufung in den Gruppen A und B	55
4. Geschlechtsverteilung	57
a) Geschlechtsbetonung des Typ IV	57
b) Geschlechtsverhalten des Typ II	57
5. Zusammenhang zwischen Hyperlipidämien und anderen Stoffwechselstörungen	58
a) Purinstoffwechsel	58
b) Kohlenhydratstoffwechsel	60
6. Xanthomhäufigkeit	62
7. Hyperlipidämie und Arteriosklerose	65
a) Auftreten in den Gruppen A und B	65
b) Beziehungen zwischen Arteriosklerose und Xanthomen	67
c) Unterschiede in der Manifestation und Lokalisation der Arteriosklerose	68

	<u>Seite</u>
d) Beziehungen zwischen Altersverteilung, Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose	69
8. Hyperlipoproteinämie - eine genetische Krankheit?	72
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	75
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	77

EINLEITUNG

1. Risikofaktor Hyperlipidämie

Kardiovaskuläre Erkrankungen und als deren Folge der Myocardinfarkt stellen eine der häufigsten Todesursachen dar. Innerhalb von 15 Jahren (1952 - 1968) stieg die Zahl der tödlich verlaufenden Infarkte um etwa das Dreifache (21). Eine weiterhin steigende Tendenz ist zu erkennen. Allein in München hatten 1972 40 % der Todesfälle ihre Ursache in Kreislaufkrankungen. An Krebs starb dagegen nur jeder Fünfte (37). Während der Krebs, seine möglichen Ursachen und seine Verhütung seit Jahren in der Bevölkerung zunehmende Beachtung finden, sind den meisten Patienten die Risikofaktoren der Arteriosklerose weitgehend unbekannt. Da gerade Männer zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr von dieser Krankheit und ihren Folgen betroffen sind, handelt es sich nicht nur um ein medizinisches, sondern auch um ein soziales Problem.

Faktoren, die möglicherweise degenerative Gefäßkrankheiten verursachen oder begünstigen, müssen aufgedeckt und beseitigt werden. Besondere Beachtung muß dabei die Hyperlipidämie finden. Seit Jahrzehnten als Begleitsymptom bei verschiedenen Krankheiten oder auch als primäre Fettstoffwechselstörung bekannt, wurde man erst in jüngerer Zeit auf die Zusammenhänge zwischen erhöhten Blutfettspiegeln und kardiovaskulären Erkrankungen aufmerksam (Framingham-Studie (18)).

2. Hyperlipidämie-Hyperlipoproteinämie

Da die Lipide im Blut in einer komplexen Bindung mit Proteinen als Lipoproteine vorliegen, wird neben dem Begriff der Hyperlipidämie auch der der "Hyperlipoproteinämie" gebraucht. Es wird dadurch der Tatsache Rechnung getragen, daß eine Erhöhung des Lipidspiegels immer mit einer Vermehrung der Lipoproteine einhergeht. Die Bestimmung des Lipoproteinmusters durch die Lipoproteinelektrophorese erlaubt eine Unterscheidung zwischen den mit der Nahrung zugeführten Triglyceriden in den Chylomikronen sowie den in der Leber gebildeten Triglyceriden in den Prä- β -Lipoproteinen.

AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT

1. Einteilung der Hyperlipidämien unter Berücksichtigung des Lipoproteinstusters

Auf Grund des Lipoproteinstusters in der Elektrophorese werden die Hyperlipoproteinämien nach FREDRICKSON (10, 11) in die Typen I-V unterteilt. Gemeinsam ist ihnen eine Erhöhung der Spiegel von Cholesterin und/oder Triglyceriden sowie der die Lipide transportierenden Lipoproteine. Diese Typen sind keine nosologischen Einheiten, sondern bieten nur ein phänotypisch einheitliches Verteilungsmuster in der Lipoproteinelektrophorese. Auf den begrenzten Wert dieser "Typisierung" hat FREDRICKSON (13) in diesem Jahr mit Nachdruck hingewiesen.

Die verschiedenen Formen der Hyperlipoproteinämien unterscheiden sich neben ihrem Lipoproteinstuster durch die Häufigkeit, durch ihr Manifestationsalter und durch ihre Prognose in Bezug auf degenerative Gefäßkrankheiten. Diese Erkenntnisse erfordern wiederholte Untersuchungen bei einer möglichst großen Zahl von Patienten, um zusätzliche, noch unbekannte Eigenheiten der einzelnen Formen zu finden und über den Vererbungsmodus nosologische Einheiten abzugrenzen (15). Nach der Klärung der Pathogenese und Vererbung aller Hyperlipidämieformen werden therapeutische Maßnahmen gezielter und wirksamer einzusetzen sein.

2. Primäre und sekundäre Hyperlipidämien

Die sekundären Hyperlipidämien sind durch Störungen des Fettstoffwechsels bei einer anderen Grundkrankheit verursacht. Dabei kann unabhängig von der Art des zugrunde liegenden Leidens jedes der sechs Lipoproteinemuster auftreten. Die sekundäre Hyperlipidämie ist jedoch bei erfolgreicher Therapie der auslösenden Krankheit reversibel. Diese therapeutische Konsequenz macht die Trennung der sekundären von der primären Hyperlipidämie notwendig.

Die primären Hyperlipidämien werden für selbständige Krankheitsbilder gehalten. Sie können familiär auftreten. Um die Heredität einer Hyperlipidämie zu bestätigen, sind umfangreiche Untersuchungen bei Verwandten I. und II. Grades des betroffenen Patienten notwendig. GLUECK und Mitarb. (14) zeigten, daß z.B. die familiäre Hypercholesterinämie bereits im Nabelschnurblut von neugeborenen Kindern nachgewiesen werden kann. Eine frühzeitige Erkennung solcher vererbten Hyperlipidämien dürfte für die Prognose familiär belasteter Patienten von großer Bedeutung sein.

Homozygot-Kranke könnten durch die Möglichkeit einer Familienplanung der heterozygoten Erbträger vermieden werden. Familienuntersuchungen in größerem Rahmen sind bisher in Deutschland kaum möglich, da ihre Bedeutung meist noch zu wenig bekannt ist und infolgedessen die Bereitschaft fehlt, Unbequemlichkeiten in Kauf zu nehmen. Eine Aufklärung über die Arteriosklerose und ihre möglichen Ursachen muß also bereits an dieser Stelle beginnen.

3. Beziehungen zwischen Hyperlipidämie, Gicht und Diabetes

Die Kombination von Hyperlipidämie und Gicht oder Diabetes ist nicht selten. Bisher ist jedoch nicht geklärt, ob diese drei Krankheiten durch gemeinsame Faktoren, z.B. Stoffwechseldefekte oder Ernährungsgewohnheiten, begünstigt werden oder ob eine der genannten Krankheiten den zwei übrigen den Weg bahnt. Der dekompensierte Insulinmangeldiabetes kann zwar kurzfristig jede Form einer sekundären Hyperlipidämie hervorrufen; für die meisten Patienten mit Hyperlipidämie und Diabetes ist jedoch eine Erklärung der Fettstoffwechselstörung durch eine akute Entgleisung des Kohlenhydratstoffwechsels nicht möglich. Ebenso konnte bisher keine Stoffwechselbeziehung zwischen Hyperlipidämie und Gicht gefunden werden.

4. Hyperlipidämie und arteriosklerotische Gefäßkrankheiten

Prospektive Studien zeigten eine positive Korrelation zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel und ischämischen Herzkrankheiten (7, 18, 38). Nach Untersuchungen von KLEMENS (20) sind bei Patienten mit Coronarsklerose Hyperlipidämien 2-3 mal, nach Angabe von HEINLE (17) 5 mal häufiger als bei Patienten ohne Coronarkrankheit zu beobachten. Gesichert werden diese Zusammenhänge jedoch erst sein, wenn bei erfolgreicher Therapie der Hyperlipidämie über längere Zeit auch die arteriosklerotischen Veränderungen an den Gefäßen geringer sind oder ausbleiben.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, die nicht randomisierten Patienten mit Hyperlipidämien einer Spezialambulanz in primäre und sekundäre Hyperlipidämien zu gruppieren, ihre Verteilung und das Zusammentreffen mit anderen Stoffwechselstörungen sowie mit den verschiedenen Komplikationen der Arteriosklerose zu untersuchen.

LITERATURÜBERSICHT

Über die primären Hyperlipidämien und die sekundären Hyperlipidämien sind umfangreiche Arbeiten vorhanden, während über das Verhältnis primärer zu sekundärer Hyperlipidämie nur wenige und widersprüchliche Angaben vorliegen. Die Ursache dafür dürfte vor allem in der reichhaltigen Skala der als auslösende Ursachen für die sekundäre Hyperlipidämie in Frage kommenden Faktoren liegen. Während für einige Erkrankungen das Symptom der sekundären Hyperlipidämie gesichert ist, sind es vor allem die hochgradige Adipositas, ein chronisch erhöhter Alkoholgenuß und der nicht-insulinpflichtige Diabetes, durch welche Unterschiede in der Verteilung von primären und sekundären Hyperlipidämien von Studie zu Studie hervorgerufen sein dürften.

SCHLIERF und Mitarb. (33) fanden bei einer Stichprobe stationärer Patienten einer medizinischen Klinik sekundäre Hyperlipidämien geringfügig häufiger als primäre. Dabei wurden Fettstoffwechselstörungen als primär bezeichnet, wenn Erkrankungen und Bedingungen ausgeschlossen waren, die sekundär zu Hyperlipidämien führen. Alkoholinduzierte Hyperlipidämien wurden - soweit keine Leberschädigung vorlag - in dieser Untersuchung als primäre gewertet. Hochgradige Adipositas war kein Grund, die Fettstoffwechselstörung als sekundär anzusehen, obwohl in einer graphischen Darstellung der Anteil der normolipämischen gegenüber den hyperlipämischen Patienten mit 30 % und mehr Übergewicht stark abnahm. Bei der Typenverteilung zeigte sich ein

deutliches Überwiegen des Typ IV, während entsprechend ihrer Seltenheit die Typen I und III unter den 109 Patienten mit Hyperlipidämie nicht vorhanden waren. Auf Grund dieser Arbeit kann keine Aussage gemacht werden, wie häufig die arteriosklerotischen Komplikationen innerhalb der verschiedenen Typen der Hyperlipidämien unter Berücksichtigung primärer und sekundärer Formen auftreten. Die Beziehung der Hyperuricämie und der Glucosetoleranzstörung zu den verschiedenen Fettstoffwechselstörungen wurde von den Autoren nicht untersucht.

In einer weiterführenden Studie untersuchten SCHLIERF und Mitarb. (34) die Familien von Patienten mit primärer und sekundärer Hyperlipidämie sowie die Angehörigen einer normolipämischen Patientengruppe. In allen drei Gruppen fanden die Verfasser dabei eine Hyperlipidämiehäufigkeit, die der Hyperlipidämierate der Gesamtbevölkerung entspricht (13-21 %). Insbesondere konnte bei den Verwandten der Patienten mit einer Typ IV-Hyperlipoproteinämie kein familiär gehäuftes Auftreten von Fettstoffwechselstörungen gefunden werden. Auffällig war, daß mehrmals verschiedene Lipoproteinstmuster in einer Familie nachgewiesen wurden. Es kann demnach aufgrund des Lipoproteinstmusters nicht auf einen bestimmten Typ einer familiären Hyperlipidämie geschlossen werden. Da in den Familien der Patienten mit primärer und sekundärer Hyperlipidämie und in der Kontrollgruppe die Zahl der erkrankten Angehörigen gleich groß war, scheinen neben genetischen Faktoren Umwelteinflüsse, z.B. Fehlernährung oder Übergewicht, bei der Manifestation einer

Fettstoffwechselstörung eine Rolle zu spielen.

SCHATZ (31) schloß bei einem Versuch der Klassifizierung primärer Hyperlipidämien alle Patienten mit 5 kg und mehr Übergewicht sowie alle manifesten Diabetiker aus. Er fand den Typ II, den er nicht in reine Hypercholesterinämie und kombinierte Cholesterin/Triglyceridvermehrung unterteilte, häufiger als den Typ IV.

In einer Übersichtsarbeit über sekundäre Hyperlipoproteinämien wird von SCHWANDT (35) das wesentlich häufigere Auftreten der sekundären gegenüber den primären Hyperlipidämien betont. Seiner Meinung nach liegt die Unterbewertung der sekundären Hyperlipidämien an der Heterogenität der verursachenden Faktoren und dem inkonstanten Auftreten der durch sie hervorgerufenen Lipoproteinmuster. Besondere Bedeutung mißt er dem regelmäßigen, keineswegs excessiven Alkoholgenuß bei.

WOLLENWEBER u.a. (40) fanden bei ihren Untersuchungen an Patienten mit arteriellen Verschußkrankheiten 31 % Hyperlipidämiker, die aber nicht in primäre und sekundäre Fettstoffwechselstörungen unterteilt und bei denen nur das Cholesterin und die Triglyceride bestimmt wurden. Für die Entstehung arterieller Verschußkrankheiten halten die Verfasser eine Cholesterinerhöhung mit gleichzeitig erhöhten Triglyceridspiegeln für besonders ungünstig. Sollte sich hinter dieser Lipidspiegelerhöhung ein Typ III verbergen, der auf Grund fehlender Lipoproteinelektrophorese und Trennung in der Ultrazentrifuge nicht er-

faßt wurde, würde diese Vermutung mit den Befunden anderer Autoren übereinstimmen. Isolierte Hypertriglyceridämie fiel in der Studie von WOLLENWEBER häufig mit einer diabetischen Stoffwechsellage und mit Hyperuricämie zusammen, wobei keine Beziehung zu Übergewichtigkeit zu finden war. Da es sich bei WOLLENWEBER um ein ausgewähltes, in einer angiologischen Ambulanz zusammengefaßtes Krankengut handelt, sind die Ergebnisse nur bedingt mit den vorliegenden Untersuchungen vergleichbar.

In einer Studie über die Häufigkeit und Typenverteilung der Hyperlipidämien bei Herzinfarkt und Angina pectoris fanden KLEMENS und Mitarb. (20) bei diesen Patienten die Lipidspiegel wesentlich häufiger erhöht als bei einem Vergleichskollektiv ohne Coronarkrankheit. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch FREDRICKSON (9), der bei seinen Coronarpatienten den Typ IV geringfügig häufiger fand als den Typ II. Sekundäre Formen spielten gegenüber den primären in der Untersuchung von KLEMENS eine untergeordnete Rolle. Die Verfasser fanden den Typ IV als den häufigsten, gefolgt von den Typen IIb und IIa, wobei letztere offenbar bei der Infarktentstehung in jungen Jahren eine Rolle spielen, während bei der Entwicklung der Coronarkrankheit in höherem Alter der Anstieg der Triglyceridspiegel von Bedeutung zu sein scheint. Da in dieser Studie von einer als Folge der Arteriosklerose geltenden Erkrankung ausgegangen wird, kann keine Aussage getroffen werden über die allgemeine Gefäßaggressivität und deren Zusammenhang mit anderen Stoffwechselstörungen aller Typen der Hyperlipoproteinämien.

VALEK u.a. (38) untersuchte bei 90 Patienten mit ischämischer Herzkrankheit die Beziehungen zwischen dem Ausmaß der Gefäßveränderungen, dem Grad ihrer Adipositas und der Höhe des Cholesterin- bzw. Triglyceridspiegels. Er fand, daß mit steigendem Cholesterinspiegel auch die arteriosklerotischen Coronarerkrankungen zunahmen, daß jedoch diese Korrelation für den Triglyceridspiegel nicht nachweisbar war. Die Cholesterinwerte zeigten sich vom Grad der Adipositas unabhängig, während die Triglyceridspiegel entsprechend dem Ausmaß des Übergewichtes deutlich anstiegen.

GOLDSTEIN et al. (15) untersuchten die Familien von hyperlipämischen Patienten, die einen Myocardinfarkt erlitten hatten sowie Verwandte von Infarktpatienten mit normalen Lipidspiegeln. Ausgehend von dieser Untersuchung führten sie eine Abgrenzung von genetisch bestimmten Hyperlipidämien durch. Als monogen vererbte Hyperlipidämien werden die familiäre Hypercholesterinämie, die familiäre Hypertriglyceridämie und die familiäre kombinierte Hyperlipidämie bezeichnet. Davon zu unterscheiden sind die polygen vererbte familiäre Hypercholesterinämie sowie die sporadische, nicht genetisch bedingte Hypertriglyceridämie. Ein auffälliges Ergebnis dieser Studie ist das regellose Auftreten der verschiedenen Lipoproteinmuster in den Familien der Hyperlipidämiepatienten. Keine genetische Gruppe war durch ein bestimmtes Lipoproteinmuster charakterisiert und umgekehrt kein Lipoproteinmuster spezifisch

für eine der genetischen Krankheitsformen. Zum gleichen Ergebnis kamen auch SCHLIERF und Mitarb. (34) sowie NIKKILÄ et al. (28) in ihren Familienuntersuchungen hyperlipidämischer Patienten.

MATERIAL UND METHODIK

1. Patientenauswahl

Es wurden 210 Patienten einer an der Medizinischen Poliklinik der Universität München eingerichteten Fettstoffwechselambulanz erfaßt. Dort werden alle Patienten mit erhöhtem Serumlipidspiegel aufgenommen, unabhängig davon, ob noch eine weitere Stoffwechselerkrankung vorliegt. Eine Ausnahme bilden Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen als führendem Krankheits-symptom, für die die Angiologische Ambulanz zuständig ist.

Persönliche Daten, Familien- und Eigenanamnese, Untersuchungsbefund sowie spezielle Laborwerte wurden auf Lochkarten übertragen. Auf diese Weise war eine schnelle und gezielte Sortierung der Patienten nach unterschiedlichen Gesichtspunkten möglich.

2. Untersuchungen und Definitionen

a) Lipidanalysen

Jedem Patienten wurde nach jeweils 12-stündiger Nahrungskarenz im Mindestabstand von zwei Wochen mehrmals Blut abgenommen. Die Cholesterinbestimmung wurde nach der Methode von ZAK et al. (43), die der Triglyceride nach EGGSTEIN und KREUTZ (8) durchgeführt.

Für die freundliche Unterstützung sei an dieser Stelle Frau Dr.med. Keller herzlich gedankt.

Als Grenze der Normalwerte wurden für die vorliegende Arbeit festgelegt:

für das Cholesterin Werte bis 200 mg% plus Lebensalter,

für die Triglyceride 100 mg% plus Lebensalter.

Das β -Lipoprotein-Cholesterin wurde nicht bestimmt.

b) Die Lipoproteinelektrophorese wurde nach der Methode von ZÖLLNER et al. (45) durchgeführt.

c) Bei Verdacht auf Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie Typ III wurde das "flotierende" β -Lipoprotein in der präparativen Ultrazentrifuge isoliert und in der Lipoproteinelektrophorese dargestellt.

Die Differenzierung in Hyperlipoproteinämie-Typen erfolgte unter Berücksichtigung der Punkte a - c. Die Differentialdiagnose zwischen den Typen IIb und IV wurde auf Grund der fehlenden Bestimmung des β -Lipoprotein-Cholesterins vereinfacht, indem für den Typ IV neben dem Lipoproteinemuster in der Elektrophorese eine Triglyceridspiegelerhöhung sowie Cholesterinwerte unter 300 mg% als charakteristisch angesehen wurden.

Ein Typ IIb wurde angenommen, wenn neben dem Anstieg des Triglyceridspiegels das Cholesterin auf Werte über 300 mg% erhöht war.

Der Typ IIa zeichnete sich durch eine isolierte Erhöhung des Cholesterins und der β -Lipoproteine in der Elektrophorese bei gleichzeitig normalen Triglyceridwerten aus.

d) Der Blutzucker wurde auf dem Technicon-Autoanalyzer bestimmt. Als oberste Grenze der Norm galten 120 mg% Nüchternblutzucker.

e) Die orale Glucosebelastung wurde mit 100 g Glucose in 400 ml Flüssigkeit durchgeführt. Pathologisch waren 1-Stunden-Werte über 180 mg% bzw. 2-Stunden-Werte über 120 mg%.

f) Harnsäure wurde mit der Methode nach ZÖLLNER (44) bestimmt. Der Normalwert betrug dabei für Männer 6,8 mg%, für Frauen 6,5 mg%.

g) Kriterien für ischämische Herzkrankheiten waren eine Angina-pectoris-Anamnese oder ein durchgemachter Infarkt sowie pathologische EKG-Befunde.

n) Periphere Durchblutungsstörungen wurden diagnostiziert auf Grund von Anamnese, Tast- und Auskultationsbefund, Oszillogramm und bei einigen Patienten durch angiografische Darstellung der Gefäße.

i) Das Ausmaß des Übergewichtes wurde festgestellt nach den Tabellen der Metropolitan Life Insurance Company (6). Abweichungen bis 5 % über dem Idealgewicht wurden noch als normalgewichtig, 5-25 % Gewichtserhöhung als mäßig adipös bezeichnet; mehr als 25 % über dem Idealgewicht galt als stark übergewichtig.

j) Als den Fettstoffwechsel belastend wurde ein täglicher Alkoholgenuß von mehr als 1,5 l Bier bzw. mehr als 0,7 l Wein (jeweils etwa 60 g Alkohol entsprechend) angesehen.

ERGEBNISSE

1. Abweichungen vom Normalgewicht beim untersuchten Patienten- kollektiv

Bei den 210 Patienten fand sich als häufigstes Symptom eine in ihrer Ausprägung unterschiedlich starke Adipositas:

Normalgewicht (bis + 5 %)	31 Patienten	(15 %)
mäßiges Übergewicht (5 - 25 %)	52 " "	(25 %)
starkes Übergewicht (>25 %)		(60 %)
Gesamt		210 Patienten (100 %)

Bei der Aufteilung der Patienten in diese Gewichtsklassen muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Tabellen der Metropolitan Life Insurance Company (6), die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, unter sehr strengen Gesichtspunkten aufgestellt worden sind. Zur Verdeutlichung sollen zwei Beispiele genannt werden: ein idealgewichtiger Mann von 175 cm Größe darf 67,4 kg wiegen; eine Gewichtserhöhung von 6,7 kg bedeutet 10 % - und damit mäßiges Übergewicht. Mit 16,9 kg über dem Idealgewicht erhöht sich sein Übergewicht auf 25 % und er fällt damit in die Gruppe der stark Adipösen. Das Idealgewicht einer 165 cm großen Frau beträgt 55,8 kg; sie ist 10 % übergewichtig, wenn sie 61,4 kg wiegt. Bei einem Gewicht von 69,8 kg ist sie mit 25 % über ihrem Idealgewicht bereits stark fett-süchtig.

Um den Einfluß des Körpergewichtes auf die Störungen des Fett-, Kohlenhydrat- oder Harnsäurestoffwechsels und deren Komplikationen am Gefäßsystem näher zu untersuchen, wurden im folgenden die Patienten entsprechend ihrem Körpergewicht in Gruppen unterteilt.

2. Einordnung der Patienten in Abhängigkeit vom Grad der Adipositas

Es wurde eine Einteilung gewählt, die zwar nicht der konventionellen entspricht, die jedoch unter Berücksichtigung des Körpergewichtes eine eindeutigere Abgrenzung der familiären und symptomatischen Formen ermöglichen soll:

Gruppe A: Patienten, bei denen keine Krankheiten nachweisbar waren, die Ursache der Hyperlipidämie sein könnten.

A₁: normal- und mäßig übergewichtige Patienten

A₂: stark übergewichtige Patienten

Gruppe B: Patienten mit Krankheiten, die sekundär eine Hyperlipidämie verursachen können.

B₁: normal- und mäßig übergewichtige Patienten

B₂: stark übergewichtige Patienten

Es kamen vor: cholestatische Hepatose
chronische Lebererkrankungen
Niereninsuffizienz
chronische Pankreatitis

Hypothyreose
Alkoholabusus
Östrogeneinnahme.

Dabei genügte das Vorhandensein einer dieser Erkrankungen oder Faktoren, um die Patienten in diese Gruppe einzuordnen.

Nachfolgende Tabellen 1 zeigen das Zusammentreffen von Grundkrankheiten und Hyperlipoproteinämie-Typen beim untersuchten Patientengut der Gruppe B.

Tab. 1a: Häufigkeit von Grundkrankheiten der sekundären Hyperlipidämien bei Patienten mit Normalgewicht (Gr. B₁)

Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V	Ges.
Cholestase	-	-	1	-	-	-	-
chron. Leber- erkrankung	-	-	3	-	-	-	3
Niereninsuff.	-	-	-	-	1	-	1
chron. Pankre- atitis	-	-	-	-	-	-	-
Hypothyreose	-	-	-	-	-	-	-
Alkoholabusus	-	2	1	-	12	1	16
Östrogen- einnahme	-	-	-	-	1	-	1
Gesamtpatientenzahl Gruppe B ₁							22

Tab. 1b: Häufigkeit von Grundkrankheiten der sekundären Hyperlipidämien bei Patienten mit starkem Übergewicht (Gr. B₂)

Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V	Ges.
Cholestase	-	-	-	-	-	-	-
chron. Leber- erkrankung	-	1	-	-	4	-	5
Niereninsuff.	-	2	4	2	6	3	17
chron. Pankre- atitis	-	-	-	-	-	1	1
Hypothyreose	-	-	-	1	1	-	2
Alkoholabusus	-	7	3	2	26	5	43
Östrogenein- nahme	-	1	1	-	2	-	4
Gesamtpatientenzahl Gruppe B ₂							72

Die Verteilung der Patienten nach den auf Seite 17 und 18 beschriebenen Kriterien wird in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tab. 2: Verteilung der Patienten auf die Gruppen A und B

Gruppe	Pat.Zahl	%	%
A ₁	61	29	55
A ₂	55	26	
B ₁	22	11	45
B ₂	72	34	
Gesamt	210	100	100

Die grafische Darstellung der Triglyceridwerte in den Gruppen A und B zeigt, daß bei übergewichtigen Patienten (A_2 und B_2) die Triglyceridspiegel höher liegen als bei Normalgewichtigen (A_1 und B_1), siehe Abb. 1a und b. Auf Grund dessen verdient die Übergewichtigkeit besondere Beachtung.

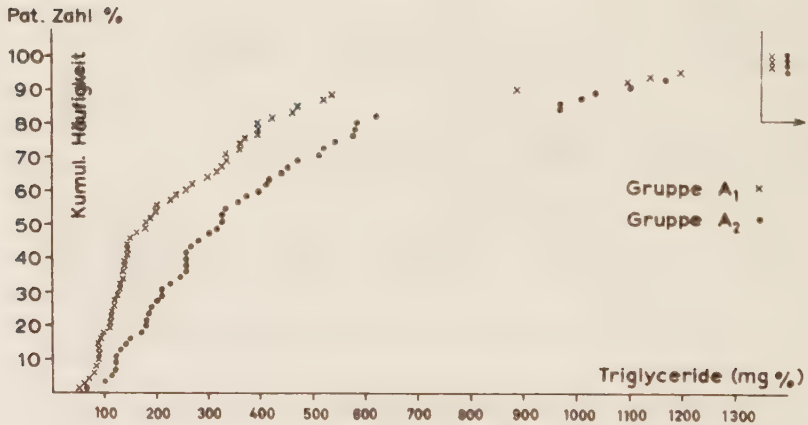


Abb. 1a: Triglyceridspiegel bei den Patienten der Gruppen A_1 und A_2

Für die Anfertigung der grafischen Darstellungen sei Herrn Stefan Balleisen herzlich gedankt.

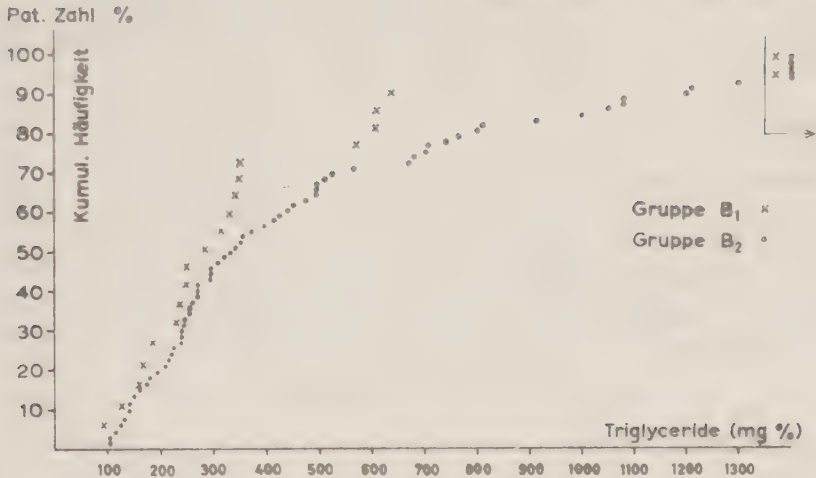


Abb. 1b: Triglyceridspiegel bei Patienten der Gruppen B₁ und B₂

3. Häufigkeit und Verteilung der Hyperlipidämien nach dem Lipoproteinmuster

a) Beurteilung des gesamten Patientengutes

Das in dieser Untersuchung häufigste Lipoproteinmuster war der Typ IV (38 %); es folgen mit 26 % der Typ IIa und mit 20 % der Typ IIb. Die Typen III (4 %) und I (1 %) waren die seltensten; der Typ V trat bei 11 % aller Patienten auf (Tab. 3 und Abb. 2).

Tab.3: Häufigkeit der Lipoproteinmuster in den Gruppen A und B

Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V	Ges.
Gruppe A ₁	2 (3 %)	32 (53 %)	10 (16 %)	1 (2 %)	14 (23 %)	2 (3 %)	61 (100 %)
Gruppe A ₂	-	11 (20 %)	16 (29 %)	3 (6 %)	16 (29 %)	9 (16 %)	55 (100 %)
Gruppe B ₁	-	2 (9 %)	7 (32 %)	-	11 (50 %)	2 (9 %)	22 (100 %)
Gruppe B ₂	-	10 (14 %)	9 (13 %)	5 (6 %)	39 (54 %)	9 (13 %)	72 (100 %)
gesamt	2 (1 %)	55 (26 %)	42 (20 %)	9 (4 %)	80 (38 %)	22 (11 %)	210 (100 %)

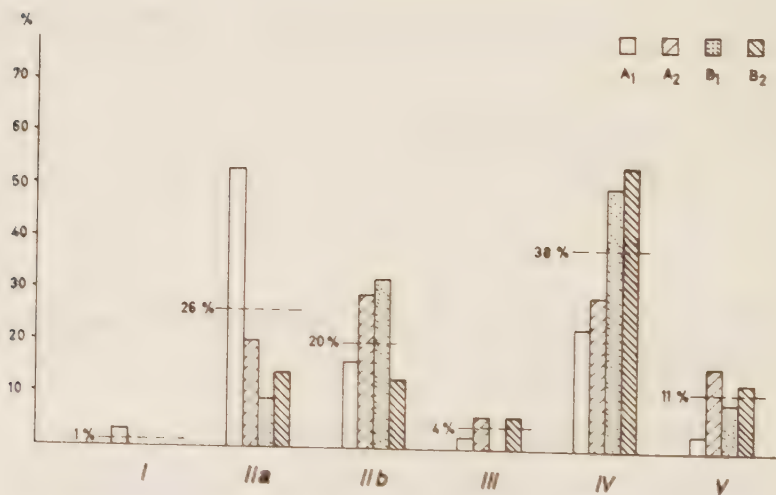


Abb. 2: Häufigkeit (%) der sechs Lipoproteinmuster in den vier Gruppen A₁, A₂, B₁, B₂. Die unterbrochenen Horizontal-
linien mit den Prozentzahlen geben die Häufigkeit des
jeweiligen Lipoproteinmusters beim gesamten Patienten-
gut wieder (siehe auch Tabelle 3)

b) Verteilung der Patienten auf die Gruppen A und B und damit verbundene Änderung der Häufigkeit einzelner Lipoproteinemuster

Die zahlenmäßig stärkste Gruppe stellten die hochgradig adipösen Patienten dar, die gleichzeitig eine andere Grundkrankheit oder Faktoren aufwiesen, die die Hyperlipidämie verursachen oder begünstigen könnten (Gruppe B_2). Der Anteil der Patienten ohne nachweisbare Grundkrankheit (Gruppe A_1) und der nur Adipösen (Gruppe A_2) war etwa gleich groß, während die Patienten mit Normalgewicht bzw. mäßigem Übergewicht und einer wahrscheinlich sekundär aufzufassenden Hyperlipidämie (Gruppe B_1) am geringsten vertreten waren.

Die für das gesamte Patientenkollektiv gefundene Verteilung der Typen ändert sich in den einzelnen Gruppen. In der Gruppe A_1 war der Typ IIa mehr als doppelt so häufig wie der Typ IV. In der Gruppe A_2 sind die Typen IIb und IV gleich häufig und mit Abstand gefolgt von Typ IIa. In den Gruppen B_1 und B_2 folgte nach dem Typ IV der Typ IIb und dann erst IIa.

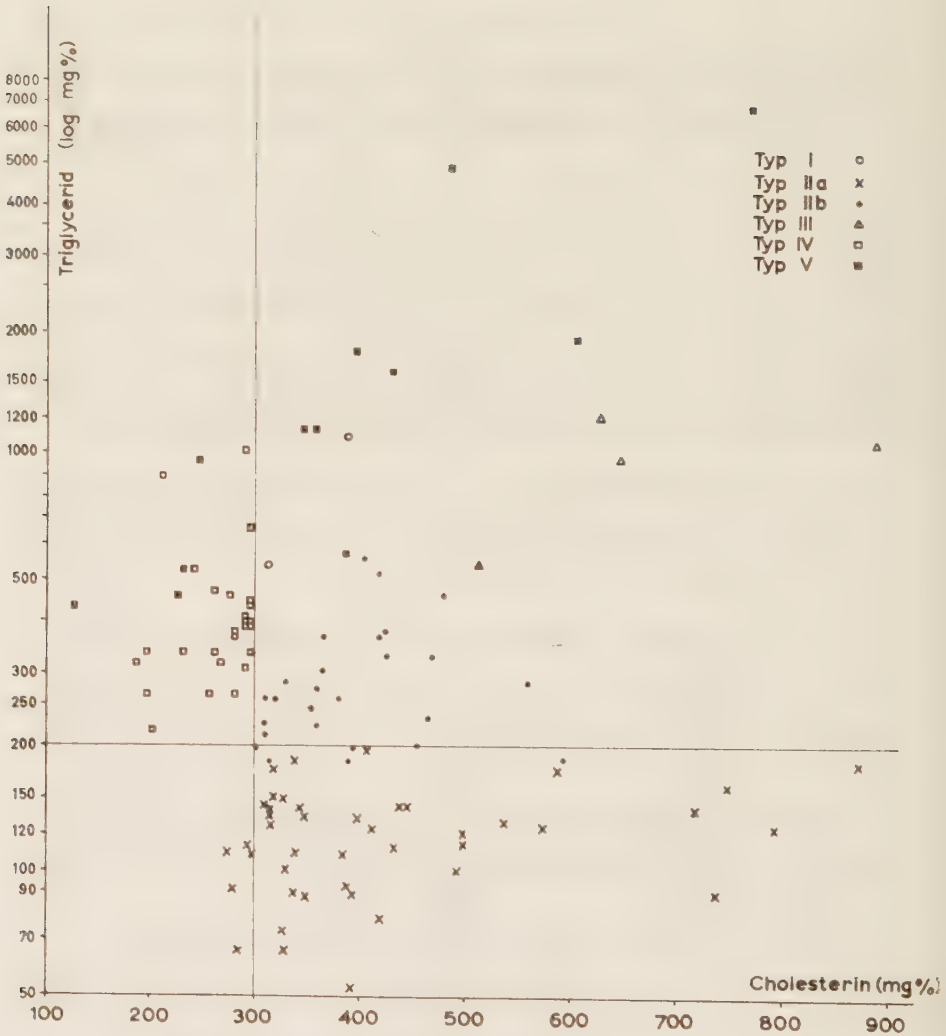


Abb. 3a: Cholesterin- und Triglyceridwerte der Patienten der Gruppen A₁ und A₂. Die beiden Hilfslinien markieren die obersten Grenzwerte der Cholesterin- bzw. Triglyceridspiegel.

Auffällig war, daß die Typen III und V bei hochgradig adipösen Patienten wesentlich häufiger waren als bei Normalgewichtigen. Der Typ I wurde nur in der Gruppe A₁ beobachtet, d.h. es wurden bei beiden Patienten keine Krankheiten gefunden, die sekundär zu dieser seltenen Form der Hyperlipidämie führen könnten. Die Beziehung zur Adipositas ist nicht beurteilbar, da es sich bei den Patienten um zwei normalgewichtige Kinder handelt.

Werden die Cholesterin- und Triglyceridwerte der Patienten grafisch dargestellt, so zeigt sich eine typische Verteilung der einzelnen Lipoproteinmuster: im rechten unteren Quadranten finden sich die Patienten mit einem Typ IIa-Muster, im rechten oberen die mit einem Typ IIb-Muster und links oben die Patienten mit einer Typ IV-Hyperlipoproteinämie. Das bedeutet, daß das Lipoproteinmuster im wesentlichen schon aus der Höhe der Cholesterin- bzw. Triglyceridspiegel ersichtlich ist (Abb. 3a und 3b).

4. Geschlechtsverteilung

Beim Gesamtkollektiv zeigte sich ein starkes Überwiegen des männlichen Geschlechtes, das mit 145 Patienten 69 % der Hyperlipidämien einnahm.

Tab. 4: Geschlechtsverteilung in den Gruppen A und B

Gruppe	Geschlecht	Typ I	IIa	IIb	III	IV	V	ges.
A ₁	weiblich	2	15	5	-	4	-	26
	männlich	-	17	5	1	10	2	35
A ₂	weiblich	-	6	8	2	3	2	21
	männlich	-	5	8	1	13	7	34
B ₁	weiblich	-	-	1	-	1	-	2
	männlich	-	2	6	-	10	2	20
B ₂	weiblich	-	3	2	4	3	4	16
	männlich	-	7	7	1	36	5	56
gesamt	weiblich	2	24	16	6	11	6	65
	männlich	-	31	26	3	69	16	145

Beim Typ IV verschiebt sich das Verhältnis Männer/Frauen sogar auf 86 % : 14 %. Insbesondere bei den Gruppen B₁ und B₂ wurde das Vorherrschen des männlichen Geschlechtes deutlich.

5. Altersverteilung

Insgesamt waren in diesem Patientenkollektiv fünf Patienten jünger als 20 Jahre. Zwei dieser Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie Typ I (Geschwister); bei den drei übrigen handelt es sich um Mitglieder einer ausländischen Familie, von denen ein Geschwisterpaar homozygot an einer familiären Hypercholesterinämie (Typ IIa) leidet, während eine Cousine einen Typ IIb hat. Ein Typ III war vor dem 30. Lebensjahr nicht zu beobachten. Die wenigen Patienten mit einem Typ III-Lipoproteinmuster finden sich in den mittleren Altersgruppen. Von

den 22 Patienten mit einem Typ V-Lipoproteinemuster war keiner unter 20 Jahre alt. Sie verteilen sich zwischen dem 20. und 79. Lebensjahr.

Tab. 5: Verteilung der Lipoproteinemuster auf die Altersgruppen

Alter	Typ I	IIa	IIb	III	IV	I	ges.
0 - 9	1	-	1	-	-	-	2
10 - 19	1	2	-	-	-	-	3
20 - 29	-	3	1	-	2	1	7
30 - 39	-	14	2	1	25	6	48
40 - 49	-	7	11	2	22	2	44
50 - 59	-	13	10	4	11	4	42
60 - 69	-	13	9	2	12	7	43
70 - 79	-	3	7	-	8	2	20
80 - 89	-	-	1	-	-	-	1
gesamt	2	55	42	9	80	22	210

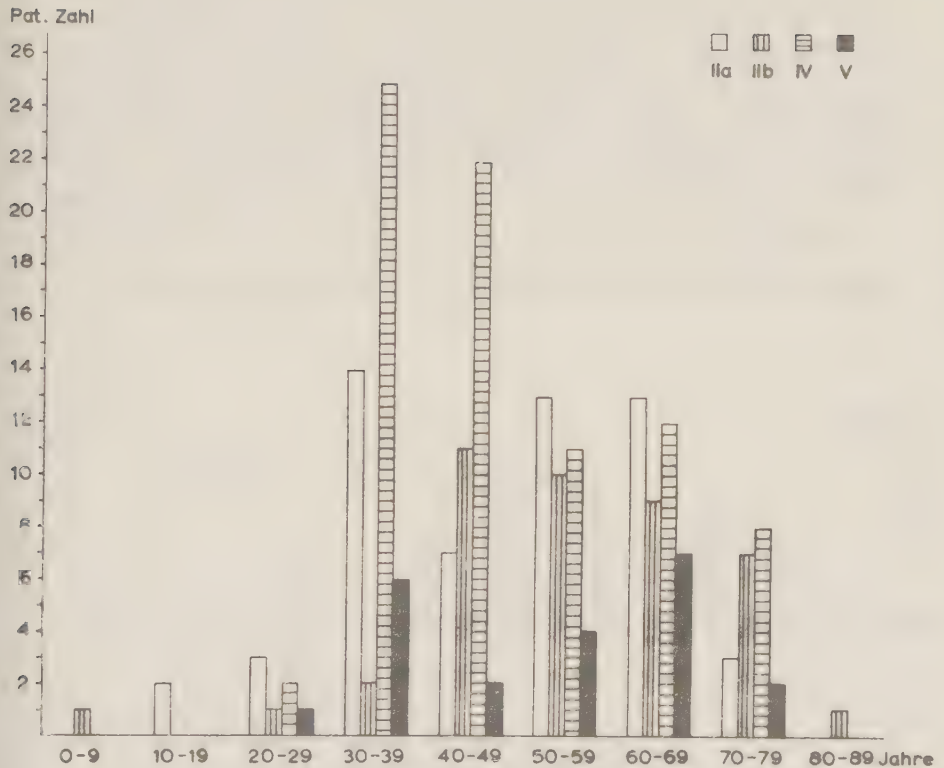


Abb. 4: Verteilung der Patienten mit Typ IIa, IIb, IV und V in den Altersgruppen

Wie aus der grafischen Darstellung der Altersverteilung aller Patienten mit Typ IIa, IIb, IV und V (Abb. 4) zu ersehen ist, fällt beim Typ IIa ein erster Gipfel zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr auf; ein zweiter Gipfel wird zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr erreicht. Beim Typ IIb erscheint bei der Aus-

wertung aller Fälle nur ein Maximum, das jedoch gegenüber dem ersten Gipfel von Typ IIa zehn Jahre später auftritt. Die Altersverteilung des Typ IV zeigt einen sprunghaften Anstieg von 2 auf 25 Patienten zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt, der nach dem 49. Lebensjahr wieder mäßig schnell absinkt, ohne nochmals einen nennenswerten Gipfel zu erreichen. Beim Typ V fallen zwar ähnlich wie beim Typ IIa zwei Maxima zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr bzw. dem 60. und 69. Lebensjahr auf, die jedoch wegen der geringen Patientenzahl nicht aussagekräftig sind.

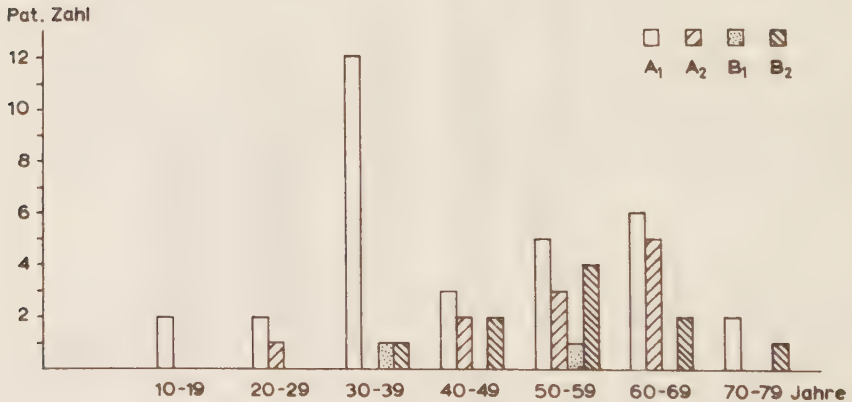


Abb. 5: Altersverteilung der Patienten mit Typ IIa unter Berücksichtigung der Gruppen A und B

Betrachtet man ausgehend von den Lipoproteinmustern die Altersverteilung in den Gruppen A_1 , A_2 , B_1 und B_2 , ändert sich das Bild. Der für den Typ IIa im Gesamtkollektiv beschriebene Doppelgipfel tritt bei der Gruppendifferenzierung ausgeprägt bei der Gruppe A_1 in Erscheinung, während bei den Gruppen A_2 und B_2 nur ein Anstieg zwischen dem 40. und 69. Lebensjahr zu sehen ist (Abb. 5).

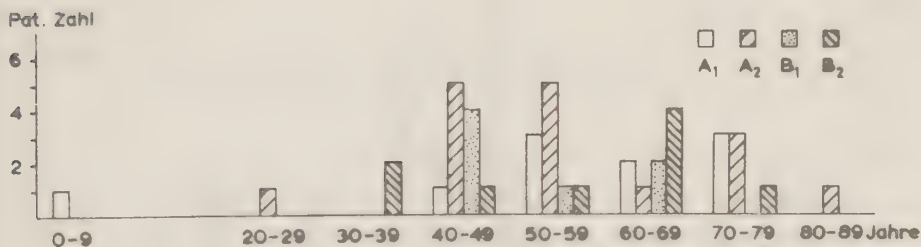


Abb. 6: Altersverteilung der Patienten mit Typ IIb unter Berücksichtigung der Gruppen A und B

Beim Typ IIb finden sich die meisten Patienten der Gruppe A_1 zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr. Die Gruppe A_2 hat einen breitbasigen Gipfel im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Nach einem plötzlichen Abfall zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr folgt eine zweite, jedoch geringere Häufung. Die Zahl der Patienten in Gruppe B_1 nimmt nach dem 49. Lebensjahr kontinuierlich ab. Die Patienten der Gruppe B_2 sind am häufigsten zwischen dem

60. und 69. Lebensjahr zu finden (Abb. 6).

Die in der Gesamtdarstellung beschriebene Häufung des Typ IV zwischen dem 30. und 49. Lebensjahr kommt auch in der Darstellung der einzelnen Gruppen zum Ausdruck. Eine Ausnahme bilden lediglich die Patienten der Gruppe A₁, die sich nicht in diesen Kurvenverlauf einpassen lassen (Abb. 7).

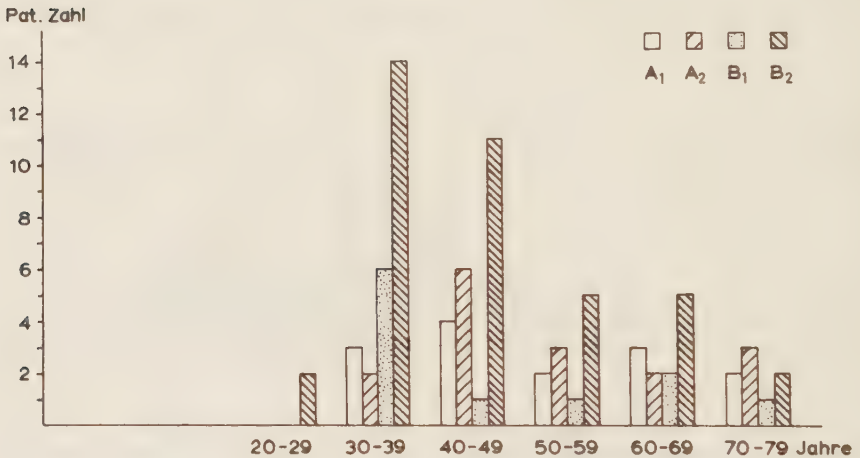


Abb. 7: Altersverteilung der Patienten mit Typ IV unter Berücksichtigung der Gruppen A und B



Abb. 8: Altersverteilung der Patienten mit Typ V unter Berücksichtigung der Gruppen A und B

Beim Typ V findet sich ein Anstieg bis zum 7. Lebensjahrzehnt, der jedoch nur durch Patienten der Gruppen A₂ und B₂ - also der hochgradig Adipösen - hervorgerufen wird. Die restlichen vier Patienten finden sich zwischen dem 20. und 49. Lebensjahr (Abb. 8).

6. Häufigkeit anderer Stoffwechselstörungen bei Patienten mit Hyperlipidämien

a) Diabetes und Gicht beim gesamten Krankengut

Von den 210 Patienten hatten 53 (25 %) einen latenten und 47 (22 %) einen manifesten Diabetes. Hyperuricämie wurde bei 105 (50 %) Patienten gefunden. Die Störungen im Kohlenhydrat-

bzw. Purinstoffwechsel verteilen sich folgendermaßen auf die verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen (Tabelle 6):

Tab. 6: Verteilung von Diabetes und Hyperuricämie auf die verschiedenen Lipoproteinemuster

Typ	Pat.Zahl	path. GTT ⁺)	manifeste Diabetes	Hyperuricämie
I	2 (100 %)	-	-	-
IIa	55 (100 %)	13/27	6 (11 %)	14 (25 %)
IIb	42 (100 %)	11/22	7 (17 %)	11 (26 %)
III	9 (100 %)	2/3	3 (33 %)	2 (22 %)
IV	80 (100 %)	21/34	22 (28 %)	56 (70 %)
V	22 (100 %)	6/8	9 (41 %)	16 (73 %)
gesamt	210 (100 %)	53/94	47 (22 %)	105 (50 %)

+) Die Zahlen geben das Verhältnis von pathologischem Glucosetoleranztest zu der Anzahl der durchgeführten Tests an.

Latenter und manifeste Diabetes sind bei den Typen III, IV und V wesentlich häufiger vertreten als bei den übrigen. Harnsäurespiegelerhöhungen haben fast Dreiviertel aller Patienten mit einem Typ IV oder V. Zu beachten ist, daß die Harnsäure und der Blutzucker bei allen Patienten bestimmt wurden, während der orale Glucosebelastungstest nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt werden konnte, so daß die Werte für den pathologischen Glucosetoleranztest in Tabelle 6, 7 und 8 nur Minimalwerte sind.

Eine Korrelation zwischen der Höhe des Harnsäurespiegels und der Cholesterin- oder Triglyceridspiegel konnte nicht gefunden werden (Abb. 9, 10, 11, 12).

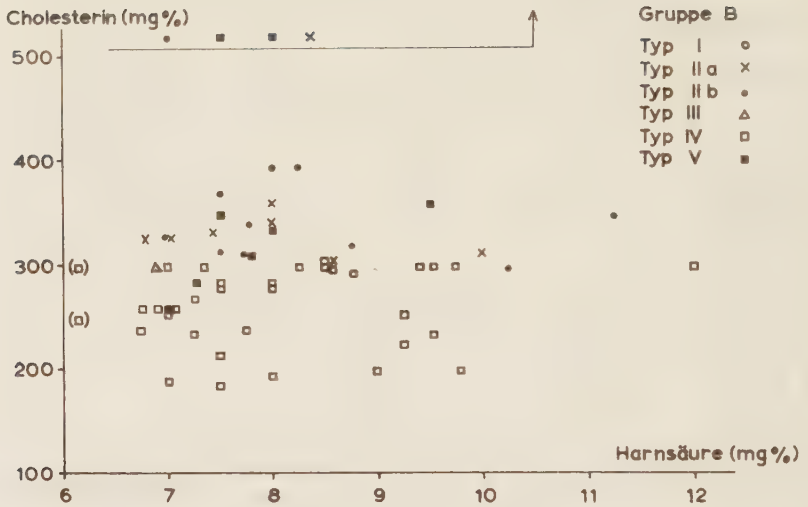


Abb. 10: Harnsäure- und Cholesterinwerte der Patienten der Gruppen B₁ und B₂
(in Klammern gesetzt Harnsäurewerte unter Gicht-
therapie)

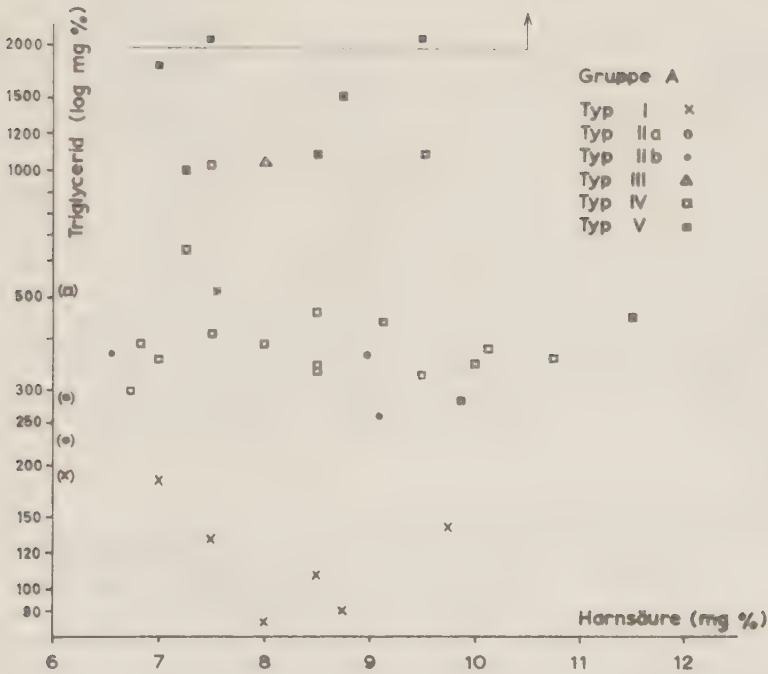


Abb. 11: Harnsäure- und Triglyceridwerte der Patienten der Gruppen A₁ und A₂
(in Klammern gesetzt Harnsäurewerte unter Gicht-
therapie)

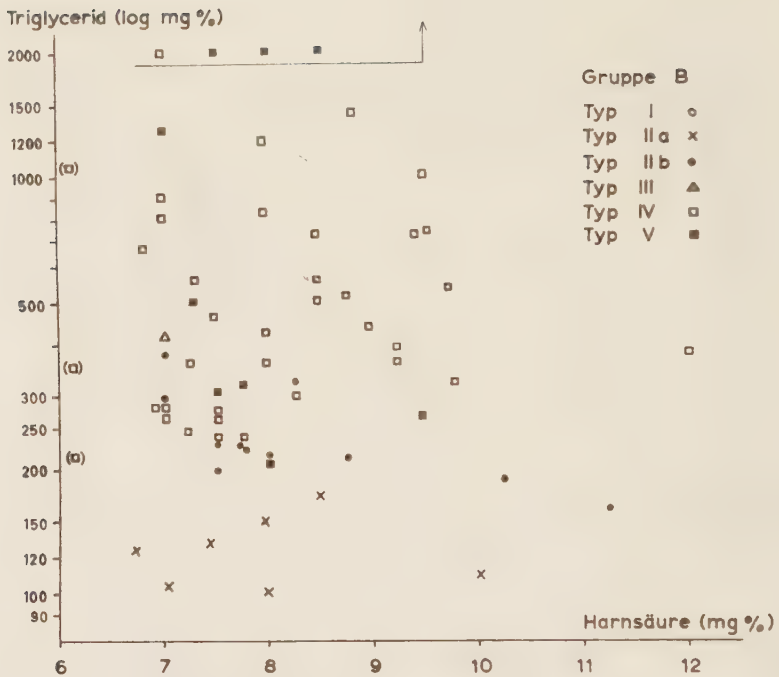


Abb. 12: Harnsäure- und Triglyceridwerte der Patienten der Gruppen B₁ und B₂
(in Klammern gesetzt Harnsäurewerte unter Gichttherapie)

Die Abhängigkeit der Kohlenhydratstoffwechselstörung (pathologischer GTT und manifester Diabetes) vom Ausmaß des Übergewichtes innerhalb der einzelnen Hyperlipoproteinämie-Typen zeigt Tabelle 7. Die Häufigkeit der Kohlenhydratstoffwechselstörung ist in der Gruppe mit starkem Übergewicht insgesamt acht mal so hoch wie in der Gruppe der Normalgewichtigen.

Tab. 7: Häufigkeit des Diabetes in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Typ	Pat.Zahl	Normal- gewicht ⁺⁾	< 25 % Übergewicht ⁺⁾	> 25 % Übergewicht ⁺⁾
I	2 (100 %)	(2 Kinder)	-	-
IIa	55 (100 %)	3/15 (5 %)	7/19 (13 %)	9/21 (16 %)
IIb	42 (100 %)	2/ 7 (5 %)	5/10 (12 %)	11/25 (26 %)
III	9 (100 %)	0/ 0 (0 %)	0/ 1 (0 %)	5/ 8 (56 %)
IV	80 (100 %)	3/ 7 (4 %)	8/18 (10 %)	32/55 (40 %)
V	22 (100 %)	0/ 0 (0 %)	3/ 4 (14 %)	12/18 (55 %)
gesamt	210 (100 %)	8/29 (4 %)	23/52 (11 %)	69/127(33 %)

+) Kohlenhydratstoffwechselstörung / Zahl der in diese Gewichtsgruppe fallenden Patienten

b) Unterschiede in der Häufigkeit von Diabetes und Hyperuricämie zwischen den Gruppen A und B

Sowohl Kohlenhydratstoffwechselstörungen als auch Harnsäurespiegelerhöhungen sind in der Gruppe A₁ am seltensten, dagegen in der Gruppe der hochgradig übergewichtigen Patienten (Gruppe B₂) am häufigsten. Außerdem fällt die hohe Zahl der Patienten mit Hyperuricämie in der Gruppe B₁ auf (Tabelle 8).

Tab. 8: Häufigkeit von Diabetes und Hyperuricämie in den Gruppen A und B

Gruppe	Pat.Zahl	path.GTT ⁺)	manifestester Diabetes	Hyperuricämie
A ₁	61 (100 %)	15/30	8 (13 %)	18 (30 %)
A ₂	55 (100 %)	13/21	13 (24 %)	21 (39 %)
B ₁	22 (100 %)	5/ 9	3 (16 %)	15 (68 %)
B ₂	72 (100 %)	20/34	23 (32 %)	51 (71 %)
gesamt	210 (100 %)	53/94	47 (22 %)	105 (50 %)

+) Die Zahlen geben das Verhältnis von pathologischem Glucosetoleranztest zu der Anzahl der durchgeführten Tests an

Deutliche Beziehungen zwischen der Höhe des Harnsäurespiegels und dem Körpergewicht finden sich bei Patienten mit einer Typ IV - Hyperlipoproteinämie (Abb. 13 und 14). Bei Übergewichtigkeit ist der Harnsäurespiegel stärker erhöht als bei normalem Körpergewicht.

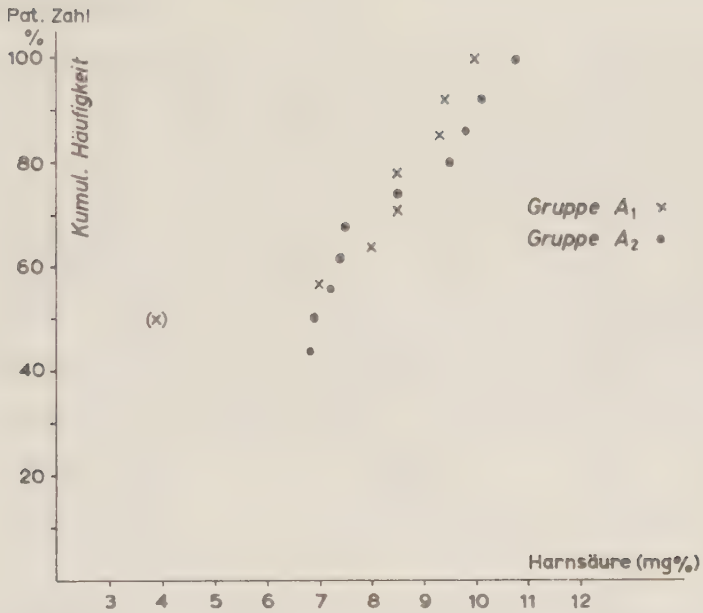


Abb. 13: Harnsäurewerte der Typ IV - Patienten in den Gruppen A₁ und A₂
(in Klammern gesetzt Harnsäurewerte unter Gicht-
therapie)

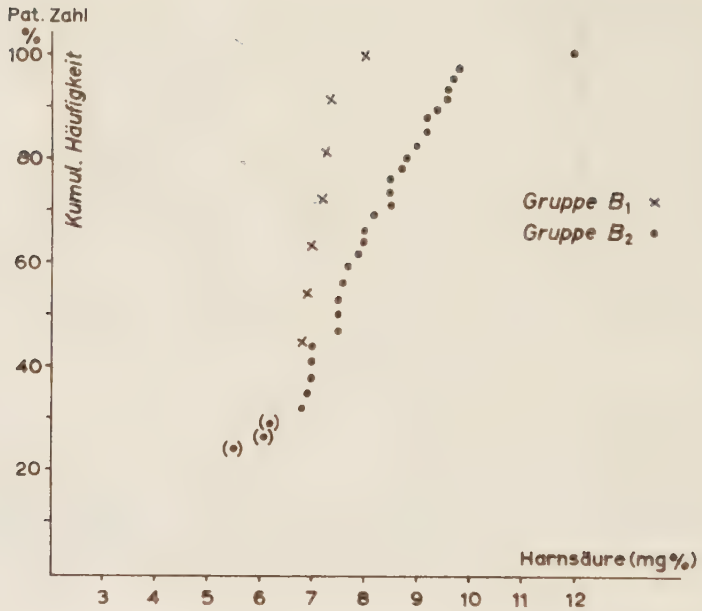


Abb. 14: Harnsäurewerte der Typ IV - Patienten in den Gruppen B₁ und B₂
(in Klammern gesetzt Harnsäurewerte unter Gichttherapie)

7. Häufigkeit von Arcus lipoides, Xanthelasmen und Xanthomen

a) Gesamtkollektiv

Häufigstes äußeres Zeichen einer Hyperlipidämie war ein makroskopisch sichtbarer Arcus lipoides, der bei 41 von 210 Patienten (20 %) festgestellt wurde. Bei 13 von diesen Patienten war der Arcus lipoides bereits vor dem 40. Lebensjahr aufgetreten; davon hatten 9 Patienten eine Typ IIa-Hyperlipoproteinämie, je ein Patient ein Typ III- und Typ V- sowie zwei Patienten ein Typ IV-Muster. Hautxanthome wurden bei 11 %, Sehnenxanthome bei 9 % aller Patienten beobachtet. Selten waren Xanthelasmen und Handlinienxanthome, die bei weniger als 5 % der Patienten nachweisbar waren (Tabelle 9).

Tab. 9: Verteilung von Arcus lipoides, Xanthelasmen und Xanthomen

Typ	Pat.Zahl	Arcus lipoides	Xanthe- lasmen	Haut-	Xanthome Handl.-	Sehnen
I	2	-	-	1	-	-
IIa	55	17	2	9	-	11
IIb	42	10	3	1	-	1
III	9	3	1	9	7	6
IV	80	9	3	2	-	-
V	22	2	1	1	-	1
gesamt	210 (100 %)	41 (20%)	10 (5%)	23 (11%)	7 (3%)	19 (9%)

b) Verteilung der Xanthome auf die einzelnen Lipoproteinemuster

Auffallend war in dem Gesamtkollektiv die deutliche Bevorzugung der Typen IIa, IIb und III mit Arcus lipoides, Xanthelasma sowie Haut- und Sehnenxanthomen. Etwa 75 % der Patienten mit einem Arcus lipoides, 83 % mit Hautxanthomen und 95 % mit Sehnenxanthomen hatten diese drei Hyperlipoproteinämie-Typen. Beim Typ I wurden nur bei dem einen Kind im Alter von etwa sechs Monaten Hautxanthome gefunden, die aber auf Grund diätetischer Behandlung nicht mehr nachweisbar waren. Als pathognomonisch für die Hyperlipoproteinämie Typ III ist in der vorliegenden Untersuchung das Auftreten von Handlinienxanthomen zu werten, da sie bei keinem anderen Typ nachweisbar waren. Weiterhin hatten alle neun Patienten mit einer Typ III-Hyperlipoproteinämie Hautxanthome. Bei weniger als 10 % der Patienten mit einem Typ IV- oder Typ V-Muster wurde ein Arcus lipoides beobachtet, weniger als 5 % hatten Haut- oder Sehnenxanthome.

c) Besonderheiten der Xanthomverteilung in den Gruppen A und B

Die Untersuchungen zeigten in den Gruppen A₁ und A₂ ein häufigeres Auftreten von Haut- und Sehnenxanthomen als in B₁ und B₂. Handlinienxanthome fanden sich fast ausschließlich in Gruppe A₂ und B₂. Ein Arcus lipoides verteilte sich gleichmäßig auf alle Gruppen mit Ausnahme von B₂, wo er auffallend selten nachweisbar war (Tabelle 10 und Abb. 15).

Tab. 10: Häufigkeit der sichtbaren Lipidablagerungen in den vier Gruppen

Gr.	Patienten insges.	Lipidablg. insges.	Arcus lipoides	Xanthe- lasmen	Haut-	Xanthome Handl.	Sehnen-
A ₁	61(100%)	68 %	17(28%)	5(8%)	10(16%)	1(2%)	9(14%)
A ₂	55(100%)	55 %	13(24%)	2(4%)	6(11%)	3(5%)	6(11%)
B ₁	22(100%)	37 %	7(32%)	-	1(5%)	-	-
B ₂	72(100%)	28 %	4(6%)	3(4%)	6(8%)	3(4%)	4(6%)
Ges.	210 (100%)	48 %	41(20%)	10(5%)	23(11%)	7(3%)	19(9%)

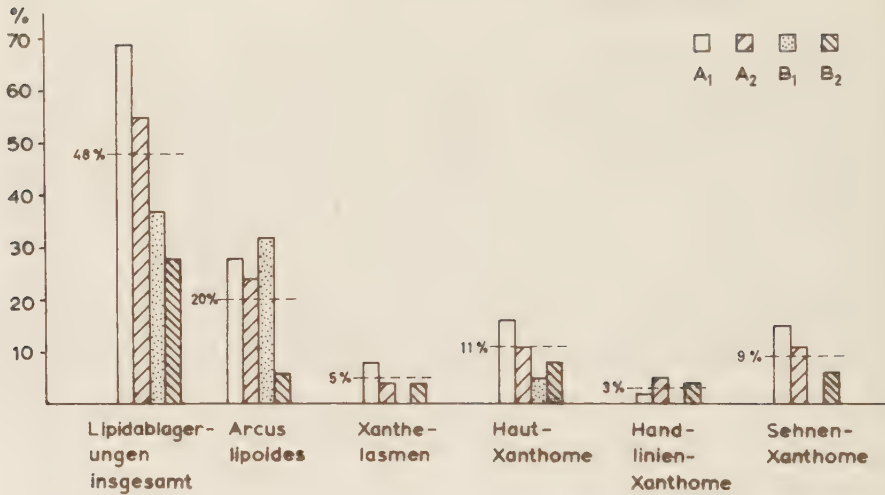


Abb. 15: Häufigkeit sichtbarer Lipidablagerungen bei allen Patienten und in den vier Gruppen A₁, A₂, B₁ und B₂ (siehe auch Tab. 10). Die unterbrochenen Horizontallinien mit den Prozentzahlen geben die Häufigkeit der jeweiligen Lipidablagerungen beim gesamten Patientengut wieder.

8. Nachweis familiärer Belastung

Eine umfassende Familienuntersuchung ist bei diesem Patientengut nur in wenigen Fällen möglich gewesen. Dabei wurden in 28 Fällen Hyperlipidämien bei Verwandten I. Grades und ein Fall einer Hyperlipidämie bei einem Verwandten II. Grades

festgestellt. Tabelle 11 gibt die Verteilung nachgewiesener familiärer Belastung auf die verschiedenen Typen der Hyperlipoproteinämie innerhalb der vier Gruppen wieder.

Tab. 11: Hyperlipidämie in der Familie

Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V	ges.
A ₁	2	14	1	-	-	1	18
A ₂	-	2	3	1	-	-	6
B ₁	-	-	-	-	1	-	1
B ₂	-	1	1	-	1	1	4
Gesamt	2	17	5	1	2	2	29

9. Häufigkeit und Art arteriosklerotischer Manifestationen

a) Untersuchung des Gesamtkollektivs sowie der einzelnen Typen

Arteriosklerotische Gefäßveränderungen waren bei 53 % der 210 Patienten nachweisbar. Dabei waren am häufigsten die Patienten betroffen, die eine Typ IIb-Hyperlipoproteinämie hatten (Tab. 12). Es folgten die Typen IIa und III. Meist manifestierte sich die Arteriosklerose an den Coronargefäßen, am deutlichsten bei den Typen IIa und IIb. Periphere Durchblutungsstörungen waren ebenfalls beim Typ IIb am häufigsten nachweisbar. Bei den beiden Kindern mit Typ I-Muster sind bisher klinisch keine Gefäßveränderungen nachzuweisen.

Tab. 12: Häufigkeit arteriosklerotischer Komplikationen

Typ	Pat.Zahl	Gefäßkrankheiten ⁺)			gesamt
		coronare	periphere	cerebrale	
I	2 (100 %)	-	-	-	-
IIa	55 (100 %)	24/3	6/2	2/1	32 (58 %)
IIb	42 (100 %)	19/12	10/8	5/1	34 (80 %)
III	9 (100 %)	3/ 0	3/2	-	6 (66 %)
IV	80 (100 %)	22/ 4	5/5	2/2	29 (36 %)
V	22 (100 %)	7/ 1	3/1	1/1	11 (50 %)
Ges.	210 (100 %)	75/20	27/18	10/5	112 (53 %)

+) Die Zahlen nach dem Schrägstrich geben den Anteil der Pat. mit Infarkt, angiografisch nachgewiesener peripherer Durchblutungsstörung oder mit einem Apoplex an.

b) Unterschied in der Ausprägung der Arteriosklerose in den Gruppen A und B

Die vier Gruppen lassen ein unterschiedlich starkes Auftreten der Gefäßkrankheiten erkennen. Arteriosklerotische Symptome waren bei den Patienten der Gruppen B₁ und B₂ um ein Drittel seltener als bei den Gruppen A₁ und A₂ (Tabelle 13).

Tab. 13: Häufigkeit arteriosklerotischer Komplikationen in den vier Gruppen

Gruppe	Pat.Zahl	Gefäßkrankheiten ⁺⁾			gesamt
		coronare	periphere	cerebrale	
A ₁	61 (100 %)	27/6	9/4	4/2	40 (66%)
A ₂	55 (100 %)	23/7	7/5	3/1	33 (60%)
B ₁	22 (100 %)	5/2	3/3	1/0	9 (41%)
B ₂	72 (100 %)	20/5	8/6	2/2	30 (42%)
gesamt	210 (100 %)	75/20	27/18	10/5	112 (53%)

+) Die Zahlen nach dem Schrägstrich geben den Anteil der Pat. mit Infarkt, angiografisch nachgewiesener peripherer Durchblutungsstörung oder mit Apoplex an.

In allen Gruppen sind die Typen IIb und IIa - wie auch in der Gesamtwertung zum Ausdruck kommt - häufiger von Gefäßprozessen betroffen als die Typen III, IV und V.

DISKUSSION

1. Primäre und sekundäre Hyperlipidämien und die Schwierigkeiten ihrer Klassifizierung

Die Zuordnung der Patienten zu primären und sekundären Fettstoffwechselstörungen stellte sich in verschiedenen Fällen schwierig dar, bzw. es war oft unmöglich, eine eindeutige Aussage über die zeitlichen Zusammenhänge zwischen Hyperlipidämie und einer sie eventuell auslösenden Krankheit zu treffen. Verschiedentlich wurde die Hyperlipidämie bei einem Krankenhausaufenthalt als zufälliger Befund festgestellt, von dem man nicht mehr sagen konnte, ob er schon vorher nachweisbar gewesen wäre.

Ein zweiter Faktor, der die Einteilung der Hyperlipidämien problematisch machte, war die bei 60 % aller Patienten vorhandene hochgradige Adipositas. Inwieweit eine Fettsucht alleinige Ursache einer Hyperlipidämie sein kann, ist unklar.

Als dritter Punkt ist der Alkoholgenuß zu nennen, durch den sich das Verhältnis primärer zu sekundären Hyperlipidämien verschieben könnte. Es ist die Frage, ob tatsächlich nur der Alkoholabusus oder aber auch der mäßige, aber chronische Alkoholverbrauch zu Fettstoffwechselstörungen führen kann. Kritisch müssen in diesem Zusammenhang auch die Angaben der Patienten bewertet werden, und auch sog. "Auslaßversuche" sind speziell bei ambulanten Patienten nur bedingt aussagekräftig. Sicher

ist, daß sowohl die Fettsucht als auch der Alkoholmißbrauch eine bestehende Hyperlipidämie verschlechtern und daß eine Reduktion des Alkoholverbrauchs zu einem Abfall der erhöhten Lipidwerte führen kann (24, 30). Diese Normalisierung der Fettwerte ist aber in den wenigsten Fällen von längerer Dauer, da die meisten Patienten ihren Lebensstil auf die Dauer nicht ändern können oder wollen.

Bei den meisten Patienten war es nicht möglich, einen Kausalzusammenhang zwischen der Hyperlipidämie und einer gleichzeitig bestehenden, der Fettstoffwechselstörung vielleicht vorausgegangenen Erkrankung bzw. den Fettstoffwechsel störenden Faktoren zu sichern. Erschwerend war die Tatsache, daß auf Grund der Anlage dieser Arbeit kein Krankheitsverlauf beobachtet wurde, d.h. daß eine sekundäre Hyperlipidämie nicht durch Therapie der auslösenden Ursache und damit verbundener Reversibilität bestätigt werden konnte. Um aber eine sichere Aussage über die Reihenfolge und Verknüpfung zweier Krankheiten machen zu können, ist eine Verlaufsbeobachtung unbedingt erforderlich.

Versucht man, die Patienten auf Grund eines bestimmten Schemas primären und sekundären Hyperlipidämien zuzuordnen, so würde die Hyperlipidämie von Patienten mit chronischem Alkoholgenuß, Fettsucht, aber z.B. auch mit Leberparenchymschäden zu den sekundären Hyperlipidämien gezählt, obwohl eine eindeutige familiäre Belastung vorliegt und die Patienten Sehnenxanthome haben, die nach FREDERICKSON (9) ein Beweis für eine familiäre Hyperlipidämie sind.

Zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen Volksgruppen lassen vermuten, daß neben konstitutionellen Momenten verschiedene Umweltbedingungen einen großen Einfluß auf die Höhe des Lipidspiegels haben (21, 27). Ist die eventuell resultierende Hyperlipidämie dann aber als primär zu bezeichnen?

Ausgehend von den genannten Schwierigkeiten wurde auf die klassische Einteilung in primäre und sekundäre Hyperlipidämien verzichtet. Stattdessen wurden Gruppen gebildet, die Patienten ohne weitere Krankheiten und Patienten mit einer für die Hyperlipidämie möglicherweise verantwortlichen Grundkrankheit beinhalten; innerhalb dieser Gruppen wurden jeweils die Patienten in einer Untergruppe zusammengefaßt, die unter einer hochgradigen Adipositas leiden. Bei der Einordnung der Patienten in diese Gruppen wurde ein sehr strenger Maßstab angelegt, so daß eher zuviel Hyperlipidämien zu den "sekundären" gezählt wurden, um eine Gruppe mit eindeutig "primären" Hyperlipidämien zu erhalten.

Durch diese Einteilung wird ein klareres Bild erreicht, ohne die entsprechende Hyperlipidämie in eine Schablone einpassen zu wollen. Sie stellt jedoch keine für die Praxis brauchbare Einteilung dar, sondern hat lediglich den Sinn, die Schwierigkeiten in der Klassifizierung der Hyperlipidämien aufzuzeigen und vielleicht zur Klärung dieses Problems beizutragen.

Die Einteilung weist den Nachteil auf, daß Gruppen mit verhältnismäßig kleinen Zahlen entstehen. Außerdem ist ein Ver-

gleich mit den Arbeiten anderer Autoren schwierig. Um dies zu ermöglichen, werden an gegebener Stelle die Patienten der Gruppen A_1 und A_2 zu den "primären", die der Gruppen B_1 und B_2 zu den "sekundären" Hyperlipidämien zusammengezogen, womit eine Annäherung an die übliche Einteilung erreicht wird.

2. Typenverteilung im Vergleich zu anderen Autoren

Bei Zusammenfassung der einzelnen Gruppen ergibt sich folgendes Bild:

a) "primäre" Hyperlipidämien

Tab. 14

Gruppe	Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V	Gesamt
A_1		2	32	10	1	14	2	61
A_2		-	11	16	3	16	9	55
Gesamt		2	43	26	4	30	11	116

b) "sekundäre" Hyperlipidämien

Tab. 15

Gruppe	Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V	Gesamt
B_1		-	2	7	-	11	2	22
B_2		-	10	9	5	39	9	72
Gesamt		-	12	16	5	50	11	94

Der Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit ähnlichen Arbeiten läßt Übereinstimmungen, aber auch Diskrepanzen erkennen. Es wurden bei Zusammenfassung der Gruppen nach dem oben beschriebenen Modus "primäre" Hyperlipidämien (116 Patienten) etwas häufiger als "sekundäre" (94 Patienten) gefunden, was den Angaben von SCHLIERF (33) nahekommt. Dagegen überwogen bei KLEMENS (20) bei weitem die primären Formen. Die sekundären Hyperlipidämien fielen bei seiner Studie kaum ins Gewicht, weshalb er sie unberücksichtigt ließ. Außerdem fand er bei den primären Formen den Typ IV am häufigsten, gefolgt von Typ IIb und IIa. Dies entspricht zwar der Typenverteilung des gesamten vorliegenden Patientengutes und derjenigen Patienten mit einer "sekundären" Hyperlipidämie; bei den "primären" Formen war jedoch der Typ IIa der weitaus häufigste. Es muß bei diesem Vergleich beachtet werden, daß KLEMENS von Patienten mit Coronarkrankheit ausging, wodurch eine andere Auslese getroffen wurde. Außerdem kann der Unterschied in der Häufigkeit der Typen dadurch hervorgerufen sein, daß zahlreiche Typ IV-Patienten in der vorliegenden Arbeit wegen Alkoholabusus zur Gruppe B₁ gezählt wurden. Die Patienten wurden zwar zur Meidung des Alkohols aufgefordert; es ist aber zweifelhaft, ob dies befolgt wurde. Bei KLEMENS dagegen waren alle Hyperlipidämien bei Patienten, die auf Alkoholabusus verdächtig waren, nach Alkoholkarenz weiterhin nachweisbar, so daß sie zu den primären Fettstoffwechselstörungen gezählt wurden.

Der Vergleich mit FREDRICKSON's (9) Angaben läßt eine angenäherte Übereinstimmung mit den in dieser Arbeit erhaltenen Wer-

ten erkennen: er schreibt von 60 % Typ II und 18 % Typ IV der familiären Hyperlipoproteinämien, die bis 1971 im "National Institutes of Health Study" klassifiziert wurden. Da bei FREDRICKSON nicht in Typ IIa und IIb unterschieden wird, müssen diese Untergruppen des Typ II in der vorliegenden Studie zusammengefaßt werden, um vergleichbare Werte zu erhalten; es ergeben sich dann für die "primären" Hyperlipidämien 59 % Typ II und 25 % Typ IV. In der Häufigkeit der Typen I und V stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls mit den Angaben von FREDRICKSON überein. Ein Typ III-Lipoproteinmuster fand er bei 9 % der Patienten, das sind 6 % mehr als beim vorliegenden Patientengut. In unserem Patientengut wurde allerdings nicht bei allen Patienten mit der Ultrazentrifuge ein Lipoproteinmuster Typ III ausgeschlossen, so daß einige Patienten mit dem Typ IIb auch den Typ III haben können.

3. Typenhäufung in den Gruppen A und B

Eine Übersicht über die Verteilung der verschiedenen Lipoproteinmuster zeigt, daß sowohl bei den "primären" als auch bei den "sekundären" Hyperlipidämien der Typ IV jeweils bei den Übergewichtigen Patienten häufiger gefunden wird als bei den Normalgewichtigen (Tab. 14 und 15). Dies ist ein Hinweis auf die enge Korrelation des Typ IV-Musters mit der Adipositas, wie sie auch von anderen Autoren bestätigt wird. ROBERTS (30) und FREDRICKSON (11) betonen die Tatsache, daß das pathologische Lipoproteinmuster

durch Erreichen des Idealgewichtes häufig normalisiert werden kann. WOLLENWEBER et al. (41) beobachteten bei allgemeinen ambulanten Patienten, daß mit steigendem Körpergewicht auch die Höhe der Triglyceridspiegel anstieg, während umgekehrt für den Cholesterinspiegel diese Beziehung nicht gefunden wurde. Zum gleichen Ergebnis kam VALEK (38) bei der Untersuchung von Patienten mit ischämischen Herzkrankheiten.

SCHLIERF et al. (34) fanden bei Familienuntersuchungen von Patienten mit einer Typ IV-Hyperlipoproteinämie bei den Verwandten die gleiche Hyperlipidämiehäufigkeit wie bei den Angehörigen einer normolipämischen Kontrollgruppe. Die Verfasser halten daher Umweltfaktoren - insbesondere Übergewichtigkeit - für die Manifestation einer Hyperlipidämie für wesentlicher als genetische Faktoren. Genetische Veranlagung dürfte ihrer Meinung nach die Ursache dafür sein, daß die Überernährung in einem bestimmten Prozentsatz zur Entgleisung des Fettstoffwechsels führt.

Während nahezu alle Patienten mit einem Typ III oder Typ V in den Gruppen der Übergewichtigen, nämlich A_2 und B_2 zu finden sind, kommen die Typen I (2 normalgewichtige Kinder) und II vorwiegend in der Gruppe A_1 vor. Daher scheinen bei der Manifestation der letztgenannten Lipoproteinmuster eher Erbfaktoren eine Rolle zu spielen. Dafür spricht auch die bei dieser Gruppe häufiger nachgewiesene Erkrankung weiterer Familienmitglieder.

4. Geschlechtsverteilung

a) Geschlechtsbetonung des Typ IV

Das starke Überwiegen des männlichen Geschlechtes beim Typ IV, das von anderen Autoren (5, 41) hervorgehoben wird, kann bestätigt werden. Es kommt besonders in den Gruppen B_1 und B_2 zum Ausdruck und könnte seine Ursache zum Teil in dem bei Männern wohl häufigeren chronischen Alkoholsverbrauchs haben. Jedoch auch bei den Gruppen, bei denen ein Alkoholabusus ziemlich sicher ausgeschlossen werden kann, überwiegt das männliche Geschlecht. Dies entspricht den Angaben von BRAUNSTEINER (4) und WOLLENWEBER (41), die bei ihren Untersuchungen ebenfalls mehr Männer als Frauen mit Triglyceriderhöhung fanden.

b) Geschlechtsverhalten des Typ II

Bei den "primären" Hyperlipidämien (z.B. Gruppe A_1) ist das Verhältnis Männer : Frauen beim Typ IIa und IIb nahezu gleich, wie es auch von WOLLENWEBER (41) angegeben wird. Bei den "sekundären" Hyperlipidämien dagegen sind mehr als zwei Drittel der Patienten mit Typ IIa und IIb männlichen Geschlechtes (Tab. 4).

5. Zusammenhang zwischen Hyperlipidämien und anderen Stoffwechselstörungen

a) Purinstoffwechsel

Hervorzuheben ist die beim Typ IV mit 70 %, beim Typ V mit 73 % wesentlich häufigere Hyperuricämie als bei den übrigen Hyperlipidämien. Bei den Typen IIa und III sind es nur etwa 20 %, beim Typ IIb 26 %. Diese Tatsache bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren (9, 30, 40, 41). FREDRICKSON (9) fand Harnsäureerhöhungen bei 40 % der Typen IV und V gegenüber 20 % beim Typ II und III. Der seinen Ergebnissen zugrunde liegende Harnsäurenormalwert liegt mit 7,2 mg% erheblich über dem an der Medizinischen Poliklinik verwendeten (6,5 mg% bei Frauen, 6,8 mg% bei Männern). Die Tatsache, daß bestimmte Hyperlipoproteinämien mit einer Störung des Purinstoffwechsels einhergehen, läßt manche Autoren (35) die Gicht zu denjenigen Krankheiten zählen, die sekundär zu einer Lipiderhöhung führen können. Bis jetzt ist jedoch nicht bekannt, ob Störungen im Fett- und/oder Purinstoffwechsel eine über- oder gleichgeordnete Rolle spielen (26) und wie die möglicherweise verbindende biochemische Reaktionskette verlaufen könnte. Da das Auftreten der Gicht nach Angaben von MERTZ (26) von 1948-1968 um das 13-fache zugenommen hat, spielt ganz sicher die Überernährung und damit eine erhöhte Purinzufuhr mit der Nahrung eine Rolle. Die Dauerbelastung des Organismus mit zu reichlicher Nahrungszufuhr einschließlich Harnsäurevorläufern könnte ähnlich wie beim Diabetes zur Manifestation einer bis dahin latent gebliebenen Stoffwechselstörung führen.

Das Ergebnis wäre eine Gicht und eine Adipositas. Eine weitere Folge dieser Über- bzw. Fehlernährung könnte die Erhöhung der Blutfette sein.

Zu bedenken ist auch, daß die Hyperlipidämie nach Angaben von WOOD (42) bei etwa 10 % der "gesunden" Bevölkerung, bei willkürlich ausgewählten Patienten einer medizinischen Klinik nach einer Untersuchung von SCHLIERF (33) sogar bei 28 % vorkommt, so daß unter Berücksichtigung der Gichthäufigkeit ein zufälliges Zusammentreffen von Fett- und Purinstoffwechselstörung durchaus denkbar ist.

Auffallend war in der vorliegenden Untersuchung, daß fast alle Patienten mit einer Hyperuricämie entweder hochgradig adipös waren oder ihren Stoffwechsel mit reichlichem Alkoholgebrauch belasteten.

Die Zunahme der Patienten mit Harnsäurespiegelerhöhung zwischen der Gruppe A_1 und A_2 dürfte durch die hochgradige Adipositas, die Zunahme zwischen A_2 und $B_1 + B_2$ durch den zusätzlich erhöhten Alkoholkonsum verursacht werden, der von allen Hyperuricämie-Patienten der Gruppe B_1 angegeben wurde. Aus Tab. 8 geht weiterhin hervor, daß die Kombination von Adipositas und chronischem Alkoholverbrauch (Gruppe B_2) das Auftreten einer Hyperuricämie zumindest sehr begünstigt. Die 18 Patienten der Gruppe A_1 mit einer Erhöhung des Harnsäurespiegels haben bis auf drei ein ebenfalls zwischen 5-25 % über dem Idealgewicht liegendes Körpergewicht; sie wurden aber auf Grund der gewähl-

ten Definition noch nicht in die Gruppe der hochgradig adipösen Patienten aufgenommen.

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Die Werte der Tabelle 6 bestätigen die Feststellung anderer Autoren (3, 9, 24, 31, 41), die ebenfalls die wesentlich häufigeren Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei den Typen III-V hervorheben. Während bei den Typen IIa und IIb weniger als die Hälfte der Glucosetoleranztests pathologisch ausfallen, sind es bei den übrigen Typen 60 und 75 %. Gleiche Relationen zu den einzelnen Lipoproteinstoffmustern zeigt die Diabetes-Verteilung (Tab. 6). Auch WOLLENWEBER (41) fand bei Patienten mit einem Typ IIa-Muster im Vergleich zu einer normolipämischen Kontrollgruppe keine Abweichungen in der Häufigkeit von Kohlenhydratstoffwechselstörungen. Jedoch bereits beim Typ IIb liegt der durchschnittliche Nüchternblutzucker höher, um beim Typ IV und Typ V die höchsten Werte zu erreichen. Bei Patienten mit einem Typ IV-Muster fand er eine sicher gestörte Glucosetoleranz in 47,5 %. Die Typ IV-Patienten des vorliegenden Krankengutes hatten in 28 % einen manifesten Diabetes; bei weiteren 25 % fiel der Glucosetoleranztest pathologisch aus. Der letztgenannte Wert dürfte jedoch noch höher liegen, da nicht bei allen Patienten eine orale Glucosebelastung durchgeführt werden konnte.

Der für die Typen IIa und IIb angegebene pathologische Ausfall von fast 50 % der durchgeführten Glucosetoleranztests und die Diabeteshäufigkeit von 11 % beim Typ IIa bzw. 17 % beim Typ IIb ist für diese beiden Lipoproteinemuster bemerkenswert hoch. Wird hierbei jedoch das Körpergewicht der Patienten berücksichtigt (Tab. 7), so zeigt sich eine deutliche Beziehung zwischen der Kohlenhydratstoffwechselstörung und dem Ausmaß des Übergewichts. Nur 5 % der normalgewichtigen Patienten mit einem Typ IIa-Muster zeigen Störungen im Kohlenhydrathaushalt (path. Glucosetoleranztest plus Diabetes), während es bei den bis 25 % Übergewichtigen bereits 13 % bzw. bei den stark Adipösen 16 % sind. Analog sind es bei den Patienten mit einer Typ IIb-Hyperlipoproteinämie 5 % bei Normalgewichtigen sowie 12 % Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei den mäßig bzw. 26 % bei den stark übergewichtigen Patienten. Der enge Zusammenhang zwischen Adipositas, pathologischer Glucosetoleranz und Diabetes, der besonders von BIERMAN (3) betont wird, kann also bestätigt werden. Dies kommt auch in der auffälligen Verteilung der pathologischen Ergebnisse der Glucosetoleranzteste und des Diabetes innerhalb der einzelnen Gruppen zum Ausdruck (Tab. 8). Der Diabetes fand sich bei den stark übergewichtigen Patienten etwa doppelt so häufig wie bei den übrigen, d.h. wenn eine "primäre" Hyperlipidämie (Gruppe A₁) zusammen mit Fettsucht (Gruppe A₂) auftritt, erhöht sich die Diabeteshäufigkeit auf das Zweifache. Zum gleichen Ergebnis kommt man, wenn eine "sekundäre" Hyperlipidämie (Gruppe B₁) von hochgradiger Adipositas begleitet wird (Gruppe B₂).

Die Beziehungen zwischen Diabetes und Übergewicht einerseits und das häufige Zusammentreffen von Übergewicht und Typ III, IV und V andererseits machen die bei diesen Lipoproteinmustern verstärkt beobachteten Kohlenhydratstoffwechselstörungen zum Teil verständlich.

6. Xanthomhäufigkeit

Die äußeren Zeichen einer Hyperlipidämie - Arcus lipoides, Haut-, Sehnen- und Handlinienxanthome - traten beim vorliegenden Patientengut bevorzugt bei den Typen IIa, IIb und III in Erscheinung. Es fanden sich ein Arcus lipoides am häufigsten bei den Typen IIa und IIb, Sehnenxanthome bei Typ IIa und Typ III, dagegen Handlinienxanthome nur bei Patienten mit einem Typ III-Lipoproteinmuster. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Angaben von BAES et al. (1), die ebenfalls eine Häufung der Sehnenxanthome bei den Typen II und III fanden. Handlinienxanthome wurden von ihnen bei Patienten mit einem Typ III- und Typ IV-Muster beobachtet. FREDRICKSON (9) erwähnt Handlinienxanthome bei homozygoten Typ II-Patienten und beim Typ III.

Ein völlig anderes Bild von der Häufigkeit und der Verteilung des Arcus lipoides und der Xanthome auf die einzelnen Lipoproteinmuster beobachtete SCHATZ (31). Ausgehend von 214 Patienten fand er bei 54 Patienten einen Arcus lipoides, bei ebenfalls 54 Patienten Xanthelasmaen, bei 41 Patienten Sehnen-

xanthome, bei 22 Hautxanthome und bei 7 Patienten Handlinienxanthome. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit beobachtete SCHATZ 50 % des Arcus lipoides und 50 % der Sehnenxanthome bei Typ IV-Patienten, während nur 26 % des Arcus lipoides und 39 % der Sehnenxanthome auf den Typ II entfielen, d.h. das Verhältnis dieser beiden Störungen zu den Typen II und IV ist bei SCHATZ genau umgekehrt zu den in dieser Untersuchung gewonnenen Werten. Während Hautxanthome in beiden Arbeiten etwa gleich häufig und in ähnlicher Verteilung diagnostiziert wurden, fand SCHATZ, ausgehend von annähernd gleicher Patientenzahl 54 Xanthelasmen, denen nur 10 Xanthelasmen in dieser Studie gegenüberstehen. Meist waren Patienten mit einem Typ II oder Typ IV betroffen, was mit unseren Erfahrungen übereinstimmt.

Bei einem Vergleich der "primären" Hyperlipidämien mit den "sekundären" wird deutlich, daß ein Arcus lipoides und alle Formen der Xanthome bei den ohne ursächliche Erkrankungen auftretenden Hyperlipoproteinämien wesentlich häufiger gefunden werden als bei den sekundären Fettstoffwechselstörungen (Tab. 16 und 17). Besonders bei den Sehnenxanthomen trat dieser Unterschied in Erscheinung.

Bei Zusammenfassung der Gruppe A_1 und A_2 zu den "primären" Hyperlipidämien ergibt sich folgende Verteilung:

Tab. 16: Häufigkeit sichtbarer Lipidablagerungen bei Patienten mit "primären" Hyperlipidämien

Gruppe	Pat. Zahl	Arcus lipoides	Xanthe- lasmen	Haut-	Xanthome Handl.-	Sehnen-
A ₁	61 (100 %)	17 (28 %)	5 (8 %)	10 (16 %)	1 (2 %)	9 (14 %)
A ₂	55 (100 %)	13 (24 %)	2 (4 %)	6 (11 %)	3 (5 %)	6 (11 %)
Gesamt	116 (100 %)	30 (26 %)	7 (4 %)	16 (14 %)	4 (3 %)	15 (13 %)

Die "sekundären" Hyperlipidämien werden gebildet aus den Gruppen B₁ und B₂:

Tab. 17: Häufigkeit sichtbarer Lipidablagerungen bei Patienten mit "sekundären" Hyperlipidämien

Gruppe	Pat. Zahl	Arcus lipoides	Xanthe- lasmen	Haut-	Xanthome Handl.-	Sehnen-
B ₁	22 (100 %)	7 (32 %)	-	1 (5 %)	-	-
B ₂	72 (100 %)	4 (6 %)	3 (4 %)	6 (8 %)	3 (4 %)	4 (6 %)
Gesamt	94 (100 %)	11 (12 %)	3 (3 %)	7 (7 %)	3 (3 %)	4 (4 %)

Bei den 116 Patienten mit "primärer" Hyperlipidämie wurden 15, bei den 94 Patienten mit "sekundärer" Hyperlipidämie nur 4 Sehnenxanthome beobachtet. Von diesen vier Patienten hat einer eine wahrscheinlich familiäre Form des Typ IIa, da auch bei der Mutter eine Fettstoffwechselstörung nachgewiesen wur-

de. Wegen hochgradigen Alkoholabusus, der bereits zu einem toxisch-nutritiven Leberschaden geführt hat, wurde er zu der "sekundären" Form der Hyperlipidämie gezählt (Gruppe B). Die drei anderen Patienten haben ein Typ III-Muster bei einer Hypothyreose bzw. einer chronischen Niereninsuffizienz mit Harnstoff- und Kreatininerhöhung sowie stärkerem renalem Eiweißverlust. Sie stellten ebenfalls die drei Patienten mit Handlinienxanthomen dar, die in die "sekundäre" Gruppe eingehen.

7. Hyperlipidämie und Arteriosklerose

a) Auftreten in den Gruppen A und B

Es wurden wiederum die Hyperlipidämien der Gruppe A₁ und A₂, die mit arteriosklerotischen Gefäßkrankheiten einhergehen, zu den "primären", die der Gruppe B₁ und B₂ zu den "sekundären" Formen zusammengefaßt (Tabelle 18 und 19).

Tab. 18: Häufigkeit arteriosklerotischer Komplikationen bei "primären" Hyperlipidämien

Gruppe	Pat. Zahl	Gefäßkrankheiten			Ges.
		coronare	periphere	cerebrale	
A ₁	61 (100 %)	27 (44 %)	9 (14 %)	4 (7 %)	40 (66 %)
A ₂	55 (100 %)	23 (42 %)	7 (13 %)	3 (5 %)	33 (60 %)
Gesamt	116 (100 %)	50 (43 %)	16 (14 %)	7 (6 %)	73 (63 %)

Tab. 19: Häufigkeit arteriosklerotischer Komplikationen bei "sekundären" Hyperlipidämien

Gruppe	Pat. Zahl	Gefäßkrankheiten			Ges.
		coronare	periphere	cerebrale	
B ₁	22 (100 %)	5 (23 %)	3 (14 %)	1 (5 %)	9 (41 %)
B ₂	72 (100 %)	20 (28 %)	8 (11 %)	2 (3 %)	30 (42 %)
Gesamt	94 (100 %)	25 (27 %)	11 (12 %)	3 (3 %)	39 (41 %)

Gemäß den Zahlen in den Tabellen 18 und 19 beobachteten wir bei den "sekundären" Hyperlipidämien wesentlich weniger Gefäßkomplikationen als bei den "primären" Formen. Die Gefäßaggressivität der "primären" Fettstoffwechselstörungen scheint größer zu sein als die der "sekundären" Formen. Mit dieser Feststellung wird eine Annäherung an KLEMENS (20) erreicht, der ausgehend von Coronarpatienten primäre Hyperlipidämien häufiger fand als sekundäre. Für die unterschiedlich starke Morbidität an Arteriosklerose bei den primären im Vergleich zu den sekundären Formen ist auch von Bedeutung, daß offenbar die Fettstoffwechselstörung erst einige Jahre bestehen muß, bevor es zu einer Gefäßbeteiligung kommt, d.h. bei einer zumeist erst im Erwachsenenalter auftretenden, zur symptomatischen Hyperlipidämie führenden Erkrankung wird sich später eine Arteriosklerose bemerkbar machen als bei familiären Formen, bei denen die Disposition von Geburt an besteht. Wie groß das Zeitintervall zwischen der Entstehung einer Hyperlipidämie und der Manifestation der Arteriosklerose sein muß, ist unklar. Angaben darüber können erst gemacht werden,

wenn die Bestimmung der Triglyceride und des Cholesterins routinemäßig in der allgemeinärztlichen Untersuchung durchgeführt werden und damit Fettstoffwechselstörungen bereits zum Zeitpunkt ihrer Manifestation erkannt werden.

b) Beziehungen zwischen Arteriosklerose und Xanthomen

Von Interesse ist nun die Frage, inwieweit sich der deutliche Unterschied in der Xanthomenhäufigkeit zwischen primären und sekundären Hyperlipidämien auch in der Ausprägung der Arteriosklerose manifestiert, d.h. ob man die Hypothese aufstellen kann, daß die sichtbaren Fettablagerungen in Haut, Auge und Sehnen einen Hinweis auf das Ausmaß der Gefäßbeteiligung geben können. Die Häufung der Gefäßkrankheiten in den Gruppen A₁ und A₂ stimmt überein mit der größeren Zahl der Xanthome in diesen Gruppen. Dies könnte darauf schließen lassen, daß eine Beziehung zwischen Xanthomen bzw. Arcus lipoides und arteriosklerotischer Gefäßbeteiligung besteht. Betrachtet man jedoch die betroffenen Patienten im einzelnen, so können diese Zusammenhänge nicht bestätigt werden. Verschiedene Patienten leiden unter einer Form der Arteriosklerose, ohne daß gleichzeitig bei ihnen Xanthome oder ein Arcus lipoides nachgewiesen werden konnten und umgekehrt. Nach FREDRICKSON (9) treten diese erst ab einer Triglyceriderhöhung von über 1000 mg% auf. Die fehlende Korrelation von Gefäßbeteiligung und Xanthomen läßt vermuten, daß die Arteriosklerose unabhängig von dem Ausmaß der Lipiderhöhung auftreten kann. Auf

diese Tatsache weisen auch KANNEL (18), KLEMENS (20) und BRAUN-STEINER (4) hin.

c) Unterschiede in der Manifestation und Lokalisation der Arteriosklerose

Tabelle 12 läßt erkennen, daß in unserem Patientengut mit Hyperlipidämien bevorzugt die Coronargefäße von arteriosklerotischen Läsionen betroffen werden. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen vorwiegend in der Angiologischen Ambulanz der Medizinischen Poliklinik erfaßt werden, so daß die Häufigkeit und Verteilung der peripheren Gefäßkrankheiten in unserem Patientengut nicht verallgemeinert werden kann. Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann die von SLACK (36) vertretene Auffassung nicht bestätigt werden, daß periphere Durchblutungsstörungen bevorzugt bei den Typen III - V auftreten und die Coronarerkrankungen bei diesen Lipoproteinstufen eine untergeordnete Rolle spielen. Die vorliegende Arbeit ergab, daß weniger die Patienten mit den Typen III, IV und V als vielmehr die mit Typ II (insbesondere IIb) unter Claudicatiobeschwerden litten. Coronarerkrankungen waren zwar beim Typ II am häufigsten, sie wurden jedoch auch bei je einem Drittel der Patienten mit Typ III, IV und V gefunden. HEINLE (17) stellte bei angiografisch untersuchten Coronarpatienten den Typ II ebenfalls häufiger als den Typ IV fest, während sich bei FREDRICKSON (12) coronarerkrankte Patienten gleichmäßig auf die Typen II und IV verteilen. VALEK (38)

fand keine Abhängigkeit der Coronarsklerose von dem Ausmaß der Triglyceriderhöhung bei seinen Patienten mit ischämischen Herzkrankheiten, während er durch selektive Coronarangiografie nachweisen konnte, daß der Grad der Coronarverengung um so größer war, je höher der Cholesterinspiegel lag. Da die Triglyceridspiegelerhöhung sehr häufig mit einer kurzfristigen Gewichtszunahme zusammenhing, stellt sich die Frage, ob eine Arteriosklerose zu einem späteren Zeitpunkt nachweisbar wäre.

d) Beziehungen zwischen Altersverteilung, Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose

Von KLEMENS (20) wurde der Zusammenhang zwischen Manifestationsalter der Arteriosklerose und dem beobachteten Lipoproteinemuster betont. Er fand bei jungen Coronarpatienten häufiger den Typ II, bei älteren häufiger den Typ IV. Unsere Abb. 4 der Altersverteilung bei den verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen scheint die Beobachtung von KLEMENS zu bestätigen. Die auffällig plötzliche Verminderung der Patienten mit einer Hypercholesterinämie nach dem 40. Lebensjahr könnte ihre Ursache in tödlich verlaufenden Infarkten haben, die in der Kartei mit ausschließlich ambulanten Patienten nicht erfaßt werden. Zum gleichen Zeitpunkt ist die Zahl der Patienten mit einem Typ IV-Muster am größten. Während die Anzahl der Typ IIa-Patienten nach dem 50. Lebensjahr wieder zunimmt, vermindert sich gleichzeitig die Zahl der Patienten mit einer Typ IV-Hyperlipoproteinämie in auffallender Weise. Im Alter zwischen

30 und 39 Jahren ist bei den untersuchten Patienten der Anteil derjenigen mit Typ IV wesentlich größer als der mit Typ IIa.

Eine Umkehr der Situation, wie wir sie zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr beschrieben haben, findet sich zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr. Die Patienten mit Hypercholesterinämie sind jetzt am stärksten vertreten. Der zweigipflige Kurvenverlauf der Patienten mit einer Hypercholesterinämie bzw. der nach plötzlichem Abfall erfolgte Wiederanstieg der Patientenzahl in den höheren Altersgruppen zeigt, daß die Höhe des Cholesterinspiegels nach dem 50. Lebensjahr für die Entstehung der Arteriosklerose an Bedeutung verliert. Stattdessen scheint die Bedeutung einer Triglyceriderhöhung im Blut zuzunehmen, da nach dem 50. Lebensjahr eine kontinuierliche Verminderung der Patienten mit einer Hypertriglyceridämie auffällt, die wiederum durch tödlich verlaufende Komplikationen der Arteriosklerose bedingt sein könnte.

Diese Interpretation der Abb. 4 bietet sich an, wenn man sie zu dem Zeitpunkt in Beziehung setzt, zu dem die meisten unserer Patienten mit Hypercholesterinämie ihren Herzinfarkt erlitten bzw. coronarsklerotische Beschwerden hatten (Abb. 16).

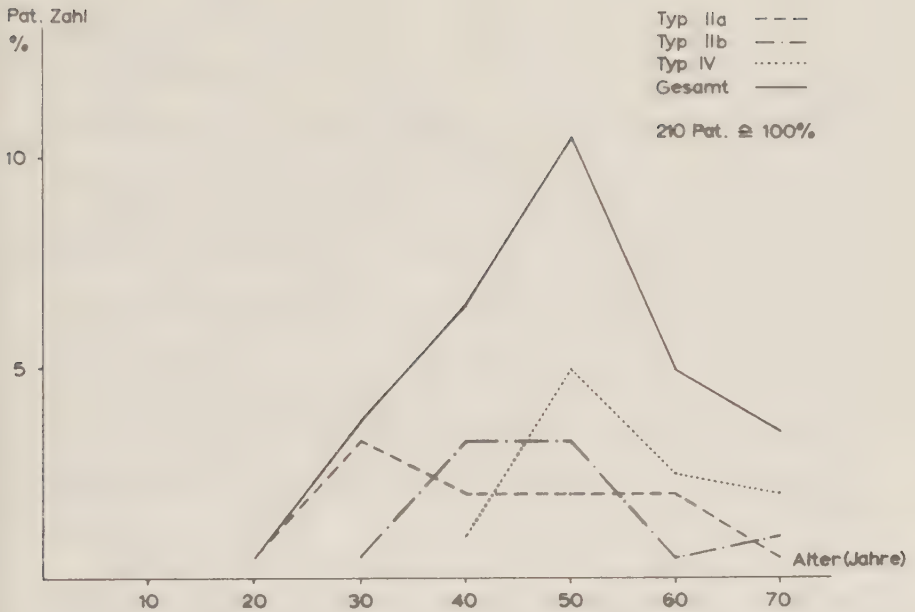


Abb. 16: Häufigkeit der Coronarkrankheit in Abhängigkeit vom Alter bei den Typen IIa, IIb und IV im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv

Von den 15 Infarktpatienten mit Typ IIa- und IIb-Muster bekamen 10 ihren Myocardinfarkt vor dem 50. Lebensjahr, vier zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und nur einer war über 60 Jahre alt. Die vier Patienten mit einem Typ IV-Muster erlitten ihren Herzinfarkt alle nach dem 50. Lebensjahr.

Besondere Beachtung verdient der Typ IIb in der Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Altersklassen (Abb. 4). Die Säulen zeigen ähnliches Verhalten wie beim Typ IV, jedoch sind Gipfel und anschließender Abfall der Patientenhäufigkeit 10 Jahre später als bei den Typen IIa und IV. Eine mögliche Erklärung könnte in exogenen Faktoren gefunden werden, die zu einem ursprünglich reinen Typ IIa hinzukommen. Diese Annahme könnte auch das häufigere Auftreten des Diabetes und der Harnsäureerhöhung beim Typ IIb gegenüber dem Typ IIa erklären. Da das IIb-Lipoproteinmuster bei 12 von 20 Patienten mit Herzinfarkt und bei 8 von 18 Patienten mit angiografisch bestätigter Sklerose der Extremitätenarterien nachweisbar war, scheint diesem Typ der Hyperlipoproteinämie eine besondere Gefäßaggressivität zuzukommen. Das entspräche der von KLEMENS (20) ange deuteten Vermutung, wonach beim Typ IIb neben der Hypercholesterinämie die Triglyceridspiegelerhöhung als Risikofaktor von Bedeutung ist.

8. Hyperlipoproteinämie - eine genetische Krankheit?

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Festlegung des phänotypischen Erscheinungsbildes der Hyperlipidämie anhand der Bestimmung von Cholesterin, Triglyceriden und der Lipoproteinelektrophorese. In diese Klassifikation der einzelnen Lipoprotein-Typen, wie sie von FREDRICKSON (11) vorgeschlagen wurde, sind durch Familienuntersuchungen hyperlipämi-

scher und normolipämischer Infarktpatienten von GOLDSTEIN et al. (15) wesentliche, neue Aspekte gebracht worden. Sie unterscheiden auf Grund des Vererbungsmodus zwischen monogener familiärer Hypercholesterinämie, familiärer Hypertriglyceridämie und kombinierter Hyperlipidämie sowie zwischen der polygenen Hypercholesterinämie und der sporadischen Hypertriglyceridämie. Diese Formen der Hyperlipidämie zeigen keine eindeutige Beziehung zu den Lipoproteinstereotypen, da für keine der genetisch definierten Erkrankungen ein einziges Lipoproteinelektrophorese-Bild typisch ist. Diese Regellosigkeit im Auftreten der Lipoproteinstereotypen zeigte sich auch bei der Lipiduntersuchung der Verwandtschaft der Hyperlipidämie-Patienten. SCHLIERF (34), PATTERSON (29) und NIKKILÄ (28) beschrieben ähnliche Beobachtungen.

Diese Untersuchungen zeigen, daß die Bestimmung der Lipoproteinstereotypen über eine mögliche familiäre Erkrankungsform keine Auskunft geben kann und keine Unterscheidungsmöglichkeit der einzelnen genetischen Erkrankungen bietet. Eine Stereotypenkonversion, wie sie wiederholt besonders bei Typ IV und V gefunden wurde und deren Zuordnung zu einem bestimmten Phänotypus bisher schwierig war, würde durch die von GOLDSTEIN vorgeschlagene genetische Einteilung erklärbar, da besonders für die kombinierte Hyperlipidämie ein buntes Bild an Lipoproteinstereotypen typisch ist. Es scheint daher die Lipoproteinelektrophorese eher quantitative, nicht konstante Merkmale der einzelnen Hyperlipidämie-Formen widerzuspiegeln, während zur qualitativen

Unterscheidung unter Berücksichtigung des Vererbungsmodus die Serumlipiduntersuchung bei Verwandten eines Hyperlipidämie-Patienten notwendig ist.

Inwieweit sich diese genetischen Krankheitsbilder in Pathogenese und Prognose unterscheiden, kann nur durch breitangelegte Familienuntersuchungen geklärt werden. Von Interesse wäre, ob sich beim vorliegenden Patientengut der von GOLDSTEIN genannte Trend bestätigen würde, daß bei der familiären Hypercholesterinämie der Typ IIa und IIb, bei der familiären Hypertriglyceridämie der Typ IV und bei der kombinierten Hyperlipidämie die Typen IIa, IIb, IV und V vorherrschen. Interessant wäre es auch, in Fortführung dieser Arbeit zu untersuchen, inwieweit die Adipositas bei unausgewählten Patienten einen Einfluß auf die Blutfettspiegel hat. Wenn die Hyperlipidämie eine genetisch determinierte Krankheit ist und sich der monogene Vererbungsmodus der drei häufigsten Formen bestätigt, so wäre einer von 160 Individuen Träger dieses Gendefektes (15). Es ist darum von allergrößter Wichtigkeit, daß die Faktoren, z.B. Ernährung, Körpergewicht, aufgedeckt und ausgeschaltet werden, die zur Manifestation einer in der Anlage vorhandenen Krankheit führen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Häufigkeit von "primären" und "sekundären" Hyperlipidämien, die Verteilung nach Alter, Geschlecht und Lipoproteinmuster und das Zusammentreffen mit anderen Stoffwechselstörungen unter besonderer Beachtung der Adipositas an 210 Patienten einer Fettstoffwechselambulanz untersucht. "Primäre" Hyperlipidämien (55 %) waren etwas häufiger als "sekundäre" (45 %); ein Typ IV-Muster fand sich bei 38 %, Typ IIa bei 26 %, Typ IIb bei 20 %, Typ V bei 11 %, Typ III bei 4 % und Typ I bei 1 % der Fälle. Starkes Übergewicht hatten 60 % aller Patienten. Die Häufigkeit des Typ II war innerhalb der "primären" Hyperlipidämien bei Männern und Frauen etwa gleich, beim Typ IV und bei dem "sekundären" Typ II-Muster überwog wesentlich das männliche Geschlecht. Bei 25 % aller Fälle wurde ein latenter, bei 22 % ein manifester Diabetes und bei 50 % eine Hyperuricämie gefunden. Besonders häufig waren Patienten mit einem Typ III, IV und V von einer Hyperuricämie betroffen. Beziehungen dieser Stoffwechselstörungen zum Ausmaß des Übergewichtes konnten nachgewiesen werden. Xanthome und Arcus lipoides traten bevorzugt bei den Typen II und III auf, hier wiederum besonders bei den "primären" Hyperlipidämien; Handlinienxanthome waren pathognomonisch für den Typ III. Ferner fand sich eine familiäre Belastung mit Fettstoffwechselstörungen besonders bei der "primären" Form des Typ IIa. Gefäßkrankheiten trafen am häufigsten die Patienten

mit dem Lipoproteinmuster Typ IIb, meist lokalisiert an den Coronargefäßen." Primäre Hyperlipidämien sind häufiger von Gefäßkrankheiten betroffen als "sekundäre". Beziehungen zwischen dem Auftreten einer Arteriosklerose und Xanthomen konnten nicht nachgewiesen werden. Cholesterinspiegelerhöhung scheint für Infarkte vor dem 50. Lebensjahr von Bedeutung zu sein, während erhöhte Triglyceridspiegel erst in höherem Alter mit Herzinfarkt gehäuft auftreten, woraus sich aber kein kausaler Zusammenhang ableiten läßt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Baes, H., M.K. Polano, C. Pries, C.M. van Gent:
Distribution of various Forms Xanthomata in Three Types
of Primary Hyperlipoproteinemia.
Dermatologica 136, 300 (1968)
2. Beaumont, J.L., L.A. Carlson, G.R. Cooper, Z. Fejfar, D.S.
Fredrickson and T. Strasser:
Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias.
Bull. Wld. Hlth. Org. 43, 891 (1970)
3. Bierman, E.L., D. Porte:
Carbohydrate Intolerance and Lipemia.
Ann. of Int. Med. 68, 4, 926 (1968)
4. Braunsteiner, H., M. Herbst, S. Sailer, F. Sandhofer:
Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen bei der primären,
kohlenhydratinduzierten Hypertriglyceridämie.
Schweiz. med. Wschr. 98, 828 (1968)
5. Braunsteiner, H., M. Herbst, S. Sailer, F. Sandhofer, H. Rhom-
berg:
Familienuntersuchungen bei primär kohlenhydratinduzierter
Hypertriglyceridämie.
Schweiz. Med. Wschr. 99, 286 (1969)
6. Documenta GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage, 701 (1969 Basel)
7. Doyle, J.T., A.S. Heslin, H.E. Hilleboe u. Mitarb.:
A prospective study of degenerative cardiovascular disease
in Albany. Report of three years experience. I. Ischemic
heart disease.
Amer. J. publ. Hlth. 47, Part 2, 25 (1957)

8. Eggstein, M. und F.H.Kreutz:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
Klin.Wschr. 44, 262 (1966)
9. Fredrickson, D.S., R.J.Levy:
Familial Hyperlipoproteinemia. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease, hrsg. von J.B.Stanbury, J.B.Wyn-
gaarden, D.S.Fredrickson.
3. Auflage, 546, Mc.Graw-Hill, New York
10. Fredrickson, D.S., R.S.Lees:
A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia.
Circulation 31, 321 (1965)
11. Fredrickson, D.S., R.J.Levy, R.S.Lees:
Fat transport in Lipoproteins - An Integrated approach to
Mechanism and Disorders.
New Engl.J.of Med. 276, 32,94,148,215,273 (1967)
12. Fredrickson, D.S.:
The Role of Lipids in Acute Myocardial Infarction.
Circulation 39 und 40 (1969)
13. Fredrickson, D.S.:
It is time to be practical.
Circulation 51, 209 (1975)
14. Glueck, Ch.J., F.Heckmann, M.Schoenfeld, P.Steiner,
W.Pearce:
Neonatal Familial Type II Hyperlipoproteinemia: Cord
Blood Cholesterol in 1800 Births.
Metabolism 20, 597 (1971)
15. Goldstein, J.L. et al.:
Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease.
J.Clin.Invest. 52, 1533 (1973)
16. Greten, H.:
Die primären Hyperlipoproteinämien.
Münchn.med.Wschr. 115, 639 (1973)

17. Heinle, R.A., R.J. Levy, D.S. Fredrickson, R. Gerlin:
Lipid and carbohydrate abnormalities in patients with
angiographically documented coronary artery disease.
Amer. J. Cardiol. 24, 178 (1969)
18. Kannel, W.B., T.R. Dawber, A. Kagan:
Factors of risk in the development of coronary heart
disease - Six years follow-up experience (the Framingham
Study).
Ann. intern. Med. 55, 33 (1961)
19. Kinsell, L.W., G. Schlierf, W. Kahlke, G. Schettler:
Essential hyperlipidemia.
In: Schettler, G. (ed.): *Lipid and Lipidoses*
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1967)
20. Klemens, U.H., P.v. Löwis of Menar, A. Bremer, E.v. Wnuck,
R. Schröder:
Hyperlipoproteinämien und Coronarerkrankungen.
Klin. Wschr. 50, 139 (1972)
21. Klemens, U.H.:
Hyperlipidämie und Herzinfarkt.
Münchn. med. Wschr. 115, 656 (1973)
22. Klemens, U.H., P.v. Löwis of Menar, K. Borner:
Harnsäurekonzentration im Serum bei verschiedenen Hyper-
lipoproteinämie-Typen, Herzinfarkt und Gicht.
Klin. Wschr. 53, 369 (1975)
23. Langer, T., W. Strober, R.J. Levy:
The Metabolism of low density Lipoprotein in familial Typ
II hyperlipoproteinemia.
J. Clin. Invest. 51, 1528 (1972)
24. Levy, R.J. and Ch. J. Glueck:
Hypertriglyceridemia, Diabetes mellitus and Coronary
Vessel Disease.
Arch. Intern. Med. 123, 220 (1969)

25. Levy, R.J., T. Langer:
Mechanisms Involved in Hyperlipidemia.
Modern Treatment 6, 1313 (1969)
26. Mertz, D.P.:
Risikofaktor Gicht.
Studienreihe Boehringer, Mannheim
27. Miller, D.C., M.F. Trulson, M.B. McCann et al.:
Diet, Blood Lipids and Health of Italian Men in Boston.
Ann.intern.Med. 49, 1178 (1958)
28. Nikkilä, E.A., A. Aro:
Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary
heart disease.
Lancet I, 954 (1973)
29. Patterson, D., J. Slack:
Lipid abnormalities in male and female survivors of myo-
cardial infarction and their first-degree relatives.
Lancet I, 393 (1972)
30. Roberts, W.C., R.J. Levy, D.S. Fredrickson:
Hyperlipoproteinemia - A Review of the five types with first
Report of Necropsy finding in Type III.
Arch.Path. 90, 46 (1970)
31. Schatz, I.J.:
Classification of Primary Hyperlipidemia.
Journ.of the Americ.Med.Association 210, 701 (1969)
32. Schilling, F.J., G. Christakis, A. Orbach, W.H. Becker:
Serum cholesterol and triglycerid. An epidemiological and
pathogenetic interpretation.
Amer.J.clin.Nutr. 22, 133 (1969)
33. Schlierf, G., G. Weinans, T. Weinans, W. Reinheimer, W. Kahlke:
Häufigkeit und Typenverteilung von Hyperlipoproteinämien
bei stationären Patienten einer Medizinischen Klinik.
Dtsch.med.Wschr. 97, 1371 (1972)

34. Schlierf, G., H. Frotscher, W. Grettler:
Familienuntersuchungen bei Hyperlipoproteinämien.
Inn.Med. 3, 156 (1974)
35. Schwandt, P.:
Die sekundären Hyperlipoproteinämien.
Münchn.med.Wschr. 115, 644 (1973)
36. Slack, Joan:
Risks of Ischaemic Heart-Disease in Familial; Hyperlipoproteinaemic States.
Lancet, 27, 1380 (1969)
37. Statistisches Landesamt:
persönliche Mitteilung
38. Válek, J., D. Grafnetter, J. Fabian, A. Belan:
Analysis of Lipid Disturbances in Patients with Angiographically Confirmed Coronary Artery Disease.
Nutr.Metabol. 16, 193 (1974)
39. Vogelsberg, K.H., F.A. Gries:
Hyperlipoproteinämie bei Diabetes mellitus.
Münchn.med.Wschr. 115, 650 (1973)
40. Wollenweber, J., P. Doenecke, H. Greten, R. Hild, F. Nobbe, F.H. Schmidt, E. Wagner:
Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperuricämie, Diabetes mellitus, Hypertonus und Übergewicht bei arterieller Verschlusskrankheit.
Dtsch.med.Wschr. 96, 103 (1971)
41. Wollenweber, J., H.L. Christl, Chr. Schlierf, H. Wohlenberg:
Hyperlipoproteinämien bei ambulanten Patienten.
Dtsch.med.Wschr. 98, 463 (1973)
42. Wood, P.D.S., M.P. Stern, A. Silvers, G.M. Reaven, J. von der Groeben:
The prevalence of plasma lipoprotein abnormalities in a free living population of the Central Valley California.
Circulation 45, 114 (1972)

43. Zak, B., R.C.Dickenmann, E.G.White, H.Burnett, P.J.Cherney:
Rapid Estimation of Free And Total Cholesterol.
Am.J.Clin.Path. 24, 1307 (1954)
44. Zöllner, N.:
Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäure-
bestimmung. Normalwerte in der deutschen Bevölkerung.
Z.klin.Chem. 1, 178 (1963)
45. Zöllner, N., W.Gröbner, Ch.Berger, G.Wolfram:
Elektrophoretische Trennung der Serumlipoproteine in
Agarosegel mit Albuminzusatz.
Z.klin.Chem.klin.Biochem. 7, 525 (1969)

Herrn Prof.Dr.med. N. Zöllner danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit an der Medizinischen Poliklinik durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Dozent Dr. med. G. Wolfram für seine Hilfsbereitschaft und sein Verständnis für die Probleme dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Geboren am 23.8.1943 in Jena

Vater: Diplomchemiker Dr.phil.Rudolf Diehl

Mutter: Hilde Diehl, geb. Dörflinger

ein Bruder

Schulbesuch von 1949 - 1961 in Jena, als Abschluß Abitur.

1961 - 1962 Tätigkeit als Krankenpflegerin an der Universitätsklinik Jena.

Beginn des Studiums der Humanmedizin im September 1962 an der Friedrich-Schiller Universität in Jena.

Vorphysikum Sommer 1963, Physikum Frühjahr 1965.

Freiwillige Exmatrikulation Dezember 1966.

1967 Übersiedelung in die Bundesrepublik und Eheschließung mit Diplom-Kaufmann Klaus Frenzel.

Wiederaufnahme des Medizinstudiums im Herbst 1967 an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herbst 1969 Staatsexamen.

Januar - Dezember 1970 Medizinalassistentin im Kreis-
krankenhaus München-Pasing. Seitdem Praxisvertretungen.

Zwei Kinder.

